

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Pediatría



**Linfoma de Hodgkin pediátrico: resultados de los protocolos
nacionales y factores pronósticos**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate

Director

Florencio Balboa de la Paz

Madrid, 2017

ISBN: 978-84-697-5706-2

© Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

**LINFOMA HODGKIN PEDIÁTRICO:
RESULTADOS DE LOS PROTOCOLOS
NACIONALES Y FACTORES PRONÓSTICOS**

TESIS DOCTORAL
CARMEN RODRIGUEZ-VIGIL ITURRATE

Madrid, Junio de 2011

A mi madre, por creer siempre en mí

INDICE:

Informe del director de tesis	6
Agradecimientos	7
Abreviaturas	8
Introducción	11
○ Revisión histórica	
○ Definición, etiopatogenia e histopatología	
○ Epidemiología	
○ Diagnóstico	
○ Estadificación	
○ Tratamiento, efectos secundarios y factores pronósticos	
Objetivos	34
Material y métodos	35
Resultados	53
• Características de los pacientes	53
• Tratamiento, seguimiento y análisis de supervivencia	78
○ Resultados de todos los pacientes	78
○ Resultados por protocolos	99
1. Protocolo SEOP EHNI	99
2. Protocolo SEOP EH-97/2	102
3. Protocolo SEOP EH-99/2	105
4. Protocolo SEOP EH-003	107

Discusión	112
Conclusiones	126
Anexos	
○ Modelo de hojas de recogida de datos: P. SEOP EH-003	128
○ Consentimientos de los centros informantes	144
Bibliografía	175

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS

El Dr. Jose Luis Vivanco Martínez, profesor asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad Complutense de Madrid y coordinador de la Unidad de Hematología y Oncología Pediátricas del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid

HACE CONSTAR

Que Doña Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado: **“LINFOMA HODGKIN PEDIÁTRICO: RESULTADOS DE LOS PROTOCOLOS NACIONALES Y FACTORES PRONÓSTICOS”**, para ser defendido como TESIS DOCTORAL.

Dicho estudio se encuentra terminado y reúne las condiciones para ser presentado como TESIS DOCTORAL

Madrid, Junio de 2011



Dr. Jose Luis Vivanco Martínez

AGRADECIMIENTOS

Quiero, en primer lugar, expresar mi más profundo agradecimiento al Dr. Ángel Nogales, que habría finalizado la codirección de esta tesis doctoral junto con el Dr. Jose Luis Vivanco, si las circunstancias se lo hubiesen permitido.

Mi segundo agradecimiento es para éste segundo, gracias por ser mi mentor, por proponerme hacer este estudio, por aconsejarme en todo momento, por orientarme en cada fase del desarrollo de mi trabajo y por corregirlo tan minuciosamente, consiguiendo mejorarlo con cada corrección.

Gracias a la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP), y especialmente al grupo de trabajo sobre el Linfoma Hodgkin Pediátrico, por permitirme emplear sus datos para este estudio.

Gracias a todos los responsables de las Unidades de Hematología y Oncología Pediátricas que me han autorizado a emplear los datos de sus pacientes, sin su desinteresada colaboración este trabajo no habría sido posible.

Gracias a mi compañero y amigo el Dr. Jaime Cruz, por el tiempo y el esmero con el que me ha ayudado en la elaboración del análisis estadístico de este estudio.

Gracias al Dr. Miguel Ángel Martínez, por facilitarme imágenes únicas, en especial los documentos gráficos originales del Dr. Hodgkin, y al Dr. Rafael Peris Bonet, director del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP) por su inestimable ayuda en la obtención de los datos epidemiológicos del trabajo.

Gracias a toda mi familia, la que ya no está y que en momentos como éste recuerdo especialmente, y la que afortunadamente sigue a mi lado, en especial mi madre y mi hermana, gracias por ser el mejor apoyo en cada momento de mi vida.

Y por último, pero no por ello menos importante, gracias a Alejandro, por todo.

ABREVIATURAS

LH	Linfoma Hodgkin
EH	Enfermedad de Hodgkin
CRS	Célula de Reed- Sternberg
REAL	Revised European Lymphoma Classification
WHO	World Health Organization
OMS	Organización Mundial de la Salud
NK	Natural Killer
VHH8	Virus herpes humano 8
CL&H	Célula linfocítica e histiocítica
CH	Célula de Hodgkin
VEB	Virus de Epstein Barr
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa/Proteína C reactiva
TCR	Receptor de células T
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
IL	Interleucina
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
TGF β	Factor de crecimiento transformante beta
RNTI	Registro Nacional de Tumores Infantiles
LNH	Linfoma no Hodgkin
LHPLN	Linfoma Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular
LHc	Linfoma Hodgkin Clásico
HE	Hematoxilina-eosina
PTI	Trombopenia inmune primaria
VSG	Velocidad de sedimentación globular
TAC	Tomografía axial computerizada
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
FDG-PET	Tomografía de emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa
RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia
EFRT	Extended field radiotherapy
TLI	Total lymphoid irradiation
STLI	Subtotal lymphoid irradiation

IFRT	Involved field radiotherapy
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de eventos
MOPP	Mostaza nitrogenada, Vincristina, Prednisona, Procarbacin
ABVD	Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
LMA	Leucemia mieloide aguda
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
COG	Children Oncology Group
POG	Pediatric Oncology Group
SFOP	Société Française d'Oncologie Pédiatrique
COP(P)	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Procarbacin
CCNU	Vincristina, Procarbacin y Prednisona
OEPA	Vincristina, Etopósido, Prednisona, Doxorrubicina
OPPA	Vincristina, Procarbacin, Prednisona, Doxorrubicina
VBVP	Vinblastina, Bleomicina, Etopósido, Prednisona
VAMP	Vinblastina, Doxorrubicina, Metotrexate, Prednisona
DBVE	Doxorrubicina, Bleomicina, Vincristina, Etopósido
CVPP	Ciclofosfamida, Vinblastina, Procarbacin, Prednisona
VEPA	Vinblastina, Etopósido, Prednisona, Doxorrubicina
SEOP	Sociedad Española de Oncología Pediátrica
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
CCAA	Comunidades Autónomas
LDH	Lactato deshidrogenasa
FA	Fosfatasa alcalina
COMP	Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexate, Prednisona
OPPeA	Vincristina, Procarbacin, Prednisona, Epiadriamicina
RC	Remisión completa
RCnC	Remisión completa no confirmada
BRP	Buena remisión parcial
RP	Remisión parcial
EE	Enfermedad estable
EP	Enfermedad progresiva
HDMTX	High dose methotrexate
INE	Instituto Nacional de Estadística

χ^2	Chi cuadrado
RR	Riesgo relativo
RV	Razón de verosimilitud
LV	Likelihood Ratio
DS	Desviación estándar

INTRODUCCIÓN:

Revisión histórica:

El linfoma Hodgkin (LH) o enfermedad de Hodgkin (EH), descrita por primera vez hace más de 150 años¹, ha suscitado mucha controversia desde su descubrimiento. Durante muchos años se debatió sobre el origen infeccioso, inflamatorio, linfoproliferativo o tumoral de esta entidad.

Debe su nombre a Thomas Hodgkin, (1798 -1866) médico británico considerado uno de los más destacados patólogos de su tiempo, cuyos trabajos marcaron el inicio de la colaboración de los patólogos en el proceso clínico. Él fue el primero en describir las características clínicas de esta enfermedad.¹

Durante los comienzos del siglo XX, gracias a las investigaciones histopatológicas de Carl Sternberg² (1872-1935) y Dorothy Reed Mendenhall³ (1874-1964) se definieron las características microscópicas definitivas de esta enfermedad. Ésta última fue la encargada de describir las células multinucleadas (células de Reed-Sternberg, CRS) patognomónicas de esta entidad.

La primera clasificación del linfoma Hodgkin se debe a Lukes y colaboradores⁴, que, en 1965, en una conferencia sobre esta enfermedad celebrada en Rye (Nueva York), la clasificaron en cuatro grupos diferentes en función de las características anatomopatológicas e histológicas.

A lo largo de los años diferentes grupos internacionales^{5, 6}(Revised European-American Lymphoma Classification, REAL, World Health Organization, WHO) han desarrollado diferentes clasificaciones, modificándolas en función de los hallazgos inmunológicos y citogenéticos descubiertos.

En la actualidad la OMS/WHO (Organización Mundial de la Salud/World Health Organization), el organismo de la Organización de Naciones Unidas (ONU) especializado en gestionar políticas de prevención, promoción e intervención en salud a nivel mundial, incluye al LH dentro de las neoplasias linfoides.⁶

Tabla 1.- Clasificación de la OMS/WHO de neoplasias de células B maduras, células T y células NK. Año 2008

Neoplasias células B maduras

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma linfocítico

Leucemia prolinfocítica de células B

Leucemia de células peludas

Leucemia/linfoma esplénico

Linfoma de célula B pequeña esplénico difuso de la pulpa roja *

Variante de leucemia de células peludas *

Linfoma linfoblástico

Macroglobulinemia de Waldenström

Enfermedades de cadenas pesadas

Enfermedad de cadena pesada alfa

Enfermedad de cadena pesada gamma

Enfermedad de cadena pesada mu

Mieloma de célula plasmática

Plasmocitoma solitario de hueso

Plasmocitoma extraóseo

Linfoma MALT

Linfoma de la zona nodal marginal

Linfoma folicular

Linfoma folicular pediátrico *

Linfoma primario cutáneo del centro folicular

Linfoma del manto

Linfoma difuso de célula B grande

Linfoma de célula B grande rico en células T/histiocitos

Linfoma difuso de célula B grande primario del SNC

Linfoma difuso de célula B grande primario cutáneo

Linfoma difuso de célula B grande VEB + del anciano *

Linfoma difuso de célula B grande asociado a inflamación crónica

Granulomatosis linfomatoide

Linfoma difuso de célula B grande primario mediastínico (tímico)

Linfoma de célula B grande intravascular

Linfoma de célula B grande ALK +

Linfoma plasmablastico

Linfoma de célula B grande en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a VHH 8

Linfoma primario difuso

Linfoma Burkitt

Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y linfoma Burkitt

Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y L.Hodgkin clásico

Neoplasias de células T maduras y células NK

Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
Síndrome linfoproliferativo crónico de NK *
Leucemia de NK agresivas
Síndrome linfoproliferativo infantil de células T asociado a VEB +
Linfoma Hydroa-vacciniforme-like
Linfoma/leucemia de células T del adulto
Linfoma extranodal de células de células T/NK, tipo nasal
Linfoma de células T asociado a enteropatía
Linfoma de células T hepatoesplénico
Linfoma de células T subcutáneo paniculitis-like
Micosis fungoide
Síndrome de Sézary
Síndrome linfoproliferativo de células T cutáneos primarios CD 30 +
 Papulosis linfomatoide
 Linfoma anaplásico de célula grande cutáneo primario
Linfoma de células T gamma-delta cutáneo primario
Linfoma de células T citotóxicas agresivas epidermotróficas CD 8 + cutáneo primario
Linfoma de células T pequeñas/medianas CD 4 + cutáneo primario
Linfoma de células T periférico
Linfoma angioinmunoblástico de células T
Linfoma de célula grande anaplásico, ALK +

Linfoma Hodgkin

Linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular
Linfoma Hodgkin clásico
 Linfoma Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular
 Linfoma Hodgkin clásico tipo rico en linfocitos
 Linfoma Hodgkin clásico tipo celularidad mixta
 Linfoma Hodgkin clásico tipo deplección linfocítica

Síndromes linfoproliferativos post-trasplante

Lesiones tempranas
Hiperplasia plasmocítica
Síndrome linfoproliferativo post-trasplante mononucleosis infecciosa-like
Síndrome linfoproliferativo post-trasplante polimórfico
Síndrome linfoproliferativo post-trasplante monomórfico (células tipo NK/B) **
Síndrome linfoproliferativo post-trasplante tipo linfoma Hodgkin clásico **

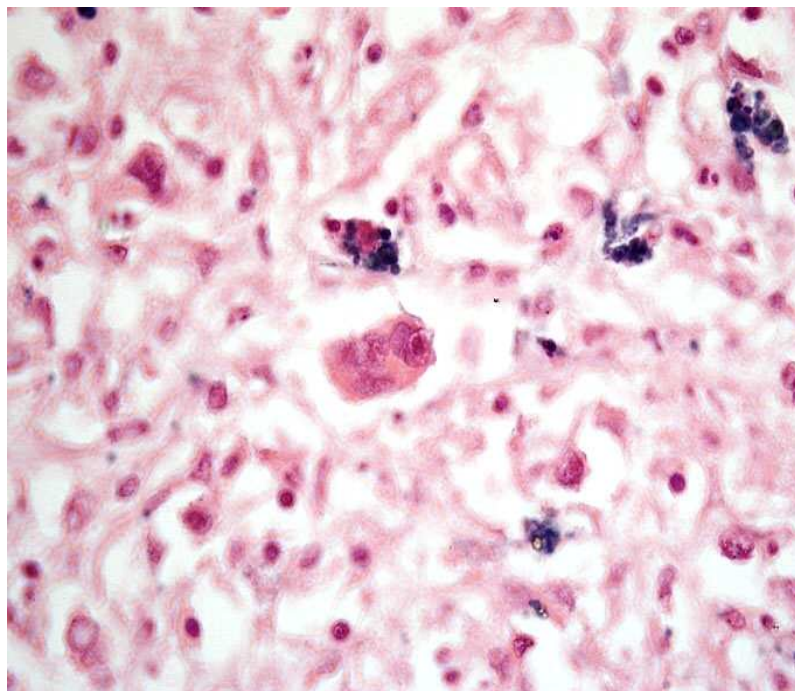
* Entidades provisionales, en los que el grupo de trabajo de la WHO no está completamente seguro de la evidencia para reconocerlas como enfermedades distintas

** Estas lesiones se clasifican dependiendo del linfoma/leucemia del que derivan

Los métodos de estadificación y las estrategias terapéuticas, que se describirán posteriormente, se han modificado sustancialmente a partir de mediados del siglo pasado, especialmente a partir de los años 70, hasta la actualidad, basándose en los avances de las técnicas de imagen y la adaptación de los distintos tratamientos a las necesidades específicas de la edad pediátrica, para evitar la morbilidad asociada a éstos.

Definición, etiopatogenia e histopatología

El linfoma Hodgkin es una neoplasia linfoide caracterizada por una proliferación clonal escasa de células gigantes poli o mononucleadas, morfológicamente anormales (Reed-Sternberg, Hodgkin, células linfocíticas e histiocíticas (L&H) y sus variantes), con unas características inmunohistoquímicas características, junto con un infiltrado inflamatorio no tumoral, constituido por una cifra variable de linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas y fibroblastos.



Célula de Reed-Sternberg en lesión esplénica de uno de los casos originales de Thomas Hodgkin HE 100x.

Cortesía del Prof. H Oliva Aldamiz y del Dr. Miguel A. Martínez.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Tabla 2.- Características inmunohistoquímicas de las células del linfoma Hodgkin

	CD15	CD20	CD30	CD45	CD79a
Células linfocíticas e histiocíticas (L&H)	-	+	-	+	+
Células de Hodgkin y Reed-Sternberg (CH y CRS)	+/-	-	+	-	+/-

Debido a la dificultad para la obtención de una muestra de población tumoral suficiente para su estudio (el número de células neoplásicas oscila entre un 0,1 % y un 10 % de la masa celular total), el origen de estas células no se ha esclarecido hasta el desarrollo de las técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular.

En los años 70 se demostró la malignidad de las células del LH mediante el análisis citogenético de células tumorales en fresco de pacientes con enfermedad avanzada.⁷ En los años 80 diferentes estudios reforzaron la hipótesis del origen linfoide de estirpe B de esta enfermedad: Stein y colaboradores comprobaron la expresión del antígeno CD30 en todas las células Hodgkin, Reed-Sternberg y en blastos linfoides atípicos de tejidos linfoides normales.⁸ Estudios in vitro demostraron que la expresión de CD30 en células B y T podría estar inducida por mitógenos y la infección del virus de Epstein Barr (VEB).^{9, 10} También se demostró la presencia de genoma del VEB en las CRS.^{11,12} Todos estos hallazgos orientaban hacia la relación entre las células CD30 +, las células de Reed-Sternberg y las células linfoides B.

Finalmente, con el desarrollo en la década de los 90 de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los cebadores específicos para los receptores de células T (TCR)¹³ se demostró que las CRS eran células clonales neoplásicas de estirpe B en el 98 % de los casos.^{14, 15}

Gracias a estos hallazgos se modificó la clasificación de neoplasias linfoides, añadiendo el LH a este grupo de enfermedades y modificando la nomenclatura de Enfermedad de Hodgkin a Linfoma Hodgkin.

Existen algunas publicaciones, en la que se describen casos de LH con reordenamientos clonales de los receptores de células T (TCR)¹⁶⁻²⁰, indicando la posibilidad del origen de esta neoplasia en esta estirpe linfocitaria, aunque estos resultados son poco concluyentes y precisan de una investigación más profunda.²¹⁻²⁵

Se han descrito una serie de factores asociados en menor o mayor medida con el desarrollo de esta enfermedad:

- Factores genéticos: existen casos de LH en familias, lo que sugiere una predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad, con un patrón de herencia probablemente recesivo. Existen publicaciones que describen un riesgo más elevado de desarrollar linfoma Hodgkin entre parientes de primer grado (hasta tres veces mayor) y hermanos gemelos monocigotos (riesgo hasta siete veces mayor), que en la población general, aunque no se ha encontrado ninguna alteración genética con significado pronóstico. Las alteraciones más frecuentemente descritas se localizan en el brazo largo del cromosoma 17.^{26, 27}
- Alteraciones inmunológicas, congénitas y adquiridas: el LH se diagnostica más frecuentemente en personas con alteraciones del sistema inmune, ya sean primarias (ataxia telangiectasia, síndrome linfoproliferativo autoinmune o enfermedad de Canale-Smith) o secundarias (VIH), con mayor frecuencia de casos con histología desfavorable, enfermedad diseminada y peor respuesta al tratamiento.^{27,28}
- Factores ambientales: existe una clara asociación demostrada en estudios epidemiológicos, serológicos y anatomopatológicos entre la infección por algunos virus linfotropos, como el virus de Epstein-Barr (VEB) y el desarrollo de síndromes linfoproliferativos. En los últimos años diferentes estudios han demostrado la asociación de algunos subtipos histológicos de linfoma Hodgkin con la infección por el VEB. En general, el LH asociado al VEB es más común en pacientes jóvenes, con histología de celularidad mixta y en países en vías de desarrollo.^{29, 30} En estos casos las CRS VEB + expresan una proteína de membrana, LPM-1, similar al receptor CD40, que activa la vía antiapoptótica NF-Kappa-B, que regula la proliferación de las células tumorales, la expresión de moléculas de adhesión y la secreción de citoquinas, (IL2, IL5, IL6, IL7, IL9, IL10, IL13, TNF α , TGF β), inhibiendo la destrucción celular tumoral.²⁹⁻³³

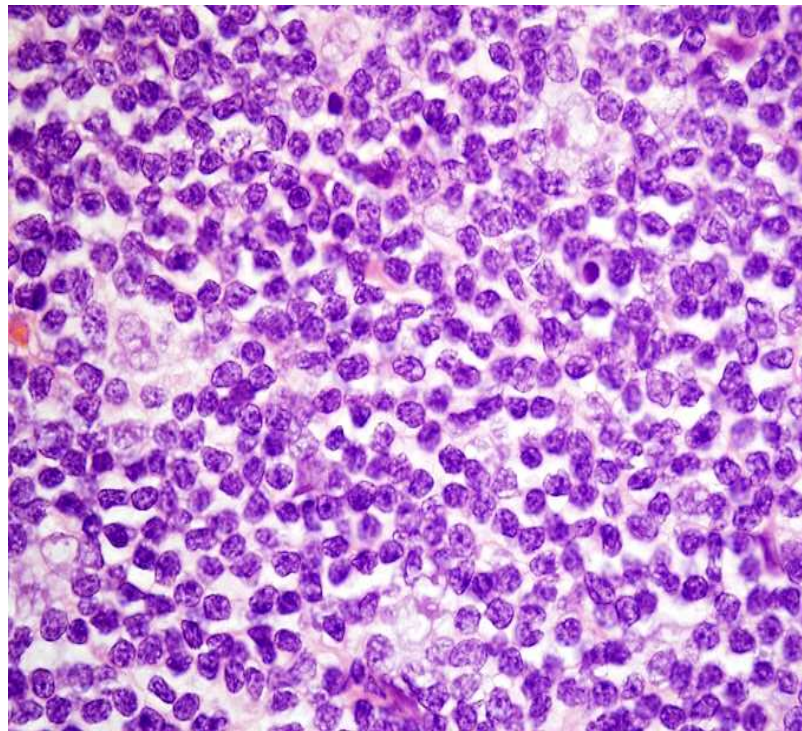
A pesar de los continuos avances en el estudio de la patogénesis del Linfoma Hodgkin, éste sigue siendo un cáncer de etiología desconocida. No se ha podido esclarecer los

mecanismos básicos de transformación de las células linfoides normales en células de Reed-Sternberg, sus mecanismos de resistencia a la apoptosis ni sus características moleculares específicas.³⁴

Según la actual clasificación de la *World Health Organization of Tumours* de la OMS/WHO⁶ los linfomas Hodgkin se clasifican en dos grupos, diferentes desde el punto de vista clínico, morfológico y de inmunofenotipo:

- **Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN) :**

- **Incidencia:** 10-15 % de los casos
- **Histología:** la célula típica de este subtipo es la linfocítica e histiocítica (L&H), mononuclear, con marcadas circunvoluciones nucleares (en ocasiones descritas como células con núcleos en palomitas de maíz) membrana nuclear fina, creatina poco densa y nucléolo basófilo.



Células tipo PL con núcleos en "palomita de maíz" CD20+ y CD30-. HE, 100x.

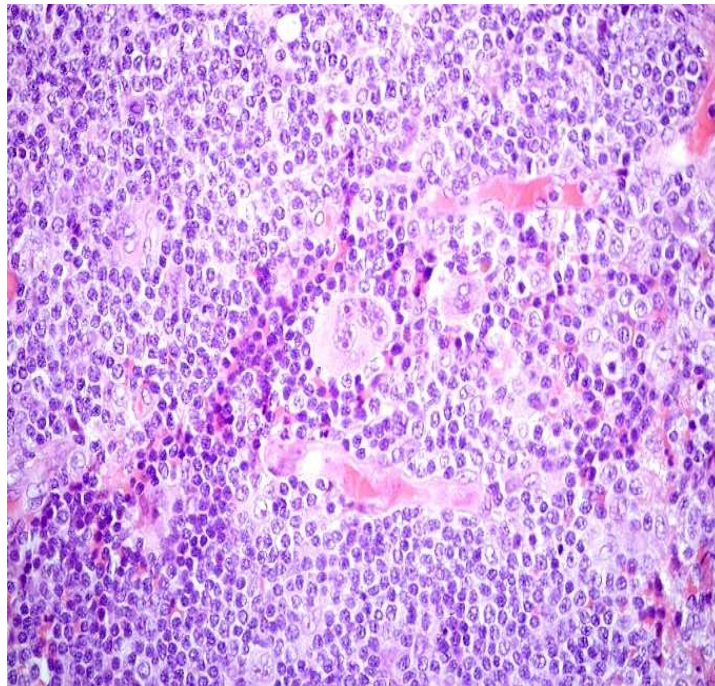
Cortesía del Dr. Miguel A. Martínez. Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

- **Inmunofenotipo:**

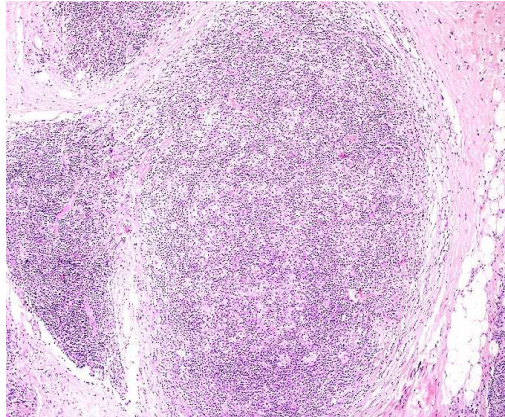
- Positivo: CD19, CD20, CD22, CD79a, BCL6, CD45, EMA
- Negativo: CD30, CD15

- **Linfoma Hodgkin Clásico (LHc):** a su vez se divide en cuatro subgrupos: rico en linfocitos, esclerosis nodular, celularidad mixta y deplección linfocítica.³⁵
 - **Incidencia:** esclerosis nodular 40-70 %, celularidad mixta: 30 %, rico en linfocitos 5 %, deplección linfocítica: 0-5 %
 - **Histología:** El LHc presenta células de Reed-Sternberg típicas, de gran tamaño (15-45 µm de diámetro), con abundante citoplasma basófilo y núcleo lobulado o múltiple, con nucléolos que suelen ser tamaño similar a los linfocitos adyacentes. Existen algunas variantes de estas células, más frecuentemente visualizadas en determinados subtipos. Las características histológicas que definen estos subtipos son:
 - **Rico en linfocitos:** Escasas CRS y abundantes linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos



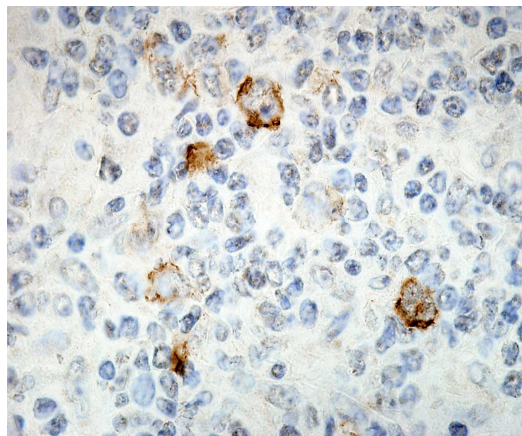
CRS en LHC rico en linfocitos. Células CD30 +. HE, original 40x.
Cortesía del Dr. Miguel A. Martínez. Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital 12 de Octubre. Madrid

- Esclerosis nodular: Patrón parcialmente nodular con bandas fibrosas. CRS variante lacunar (núcleo multilobulado, con imagen de vacío o “laguna” tras la fijación, nucléolo pequeño y citoplasma pálido) con linfocitos, células plasmáticas, histiocitos, eosinófilos y neutrófilos. Existen dos subgrupos (1 y 2) en función de la atipia de las CRS y la composición del infiltrado no tumoral ^{36, 38}.



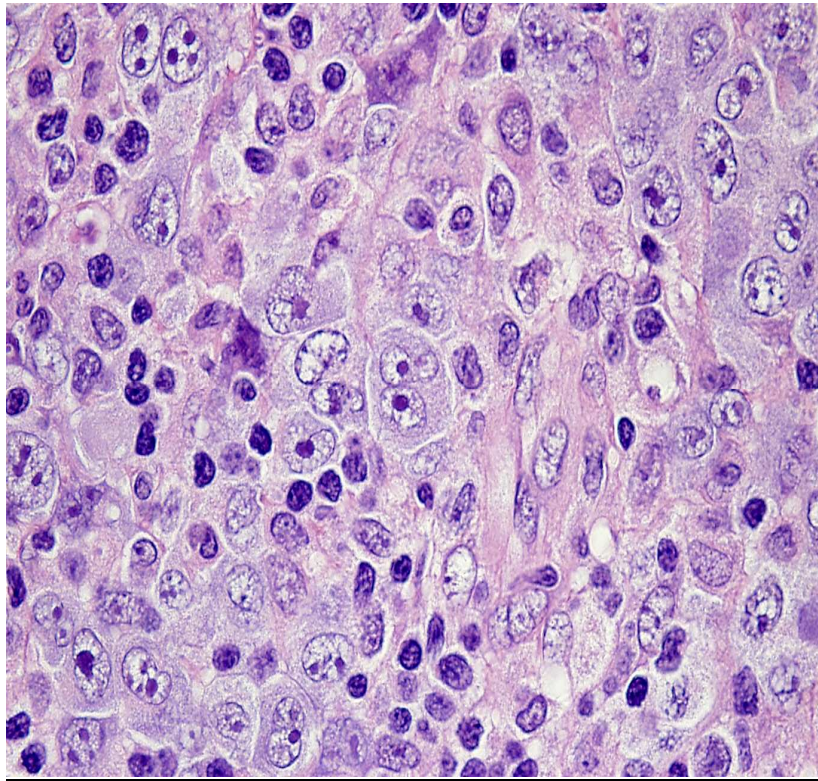
Linfoma Hodgkin tipo esclerosis nodular. HE, original 10x
Cortesía del Dr. Miguel A. Martínez. Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital 12 de Octubre. Madrid

- Celularidad mixta: Infiltrado difuso, levemente nodular y sin esclerosis con abundantes CRS variante clásica, linfocitos, histiocitos, neutrófilos y células plasmáticas



LH tipo celularidad mixta. CRS + para proteína latente de membrana 1 (LPM1) del VEB. Cortesía del Dr. Miguel A. Martínez. Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital 12 de Octubre. Madrid

- Deplección linfocítica: Infiltrado hipocelular difuso con abundantes áreas de necrosis, frecuentes CRS variante clásica y sarcomatosa con escaso infiltrado de otras células



Linfoma Hodgkin tipo deplección linfocítica. H.E. 1000x
Cortesía del Dr. Miguel A. Martínez. Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital 12 de Octubre. Madrid

○ **Inmunofenotipo:**

- Positivo: CD30, CD15 (75-80%)
- Negativo: CD45, CD75, CD20 (80 %)

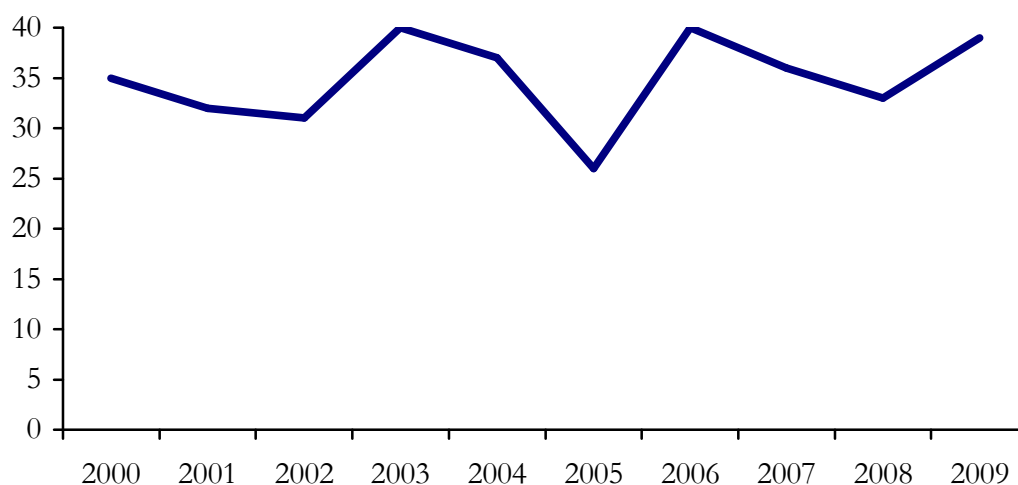
Epidemiología:

La distribución de los casos de linfoma Hodgkin en función de la edad, género, área geográfica y nivel socioeconómico sugieren que esta enfermedad comprende varias entidades etiológicamente distintas.³⁹⁻⁴³ Estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de tres formas distintas de LH: infantil (menores de 14 años), adulto joven (15-35 años) y adulto mayor (55-74 años)⁴³.

En los países desarrollados (EEUU y Europa)^{44, 45}, la incidencia anual es de unos 5 casos por 1.000.000 de niños, constituyendo el 5-6 % de los cánceres infantiles, después de leucemias, tumores del sistema nervioso central (SNC), nefroblastomas y rabdomiosarcomas.⁴⁴ En estos países la aparición de la forma infantil, sobre todo en menores de 5 años, es excepcional (menor del 5%), siendo más típica una distribución bimodal. Existe un discreto predominio del género masculino (1,5: 1), más marcado en los pacientes más pequeños. Esta diferencia respecto al sexo es prácticamente inexistente en la forma de adulto joven⁴⁵.

En España los datos epidemiológicos de esta enfermedad son semejantes a los del resto de los países desarrollados. Según datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) entre los años 2000 y 2009 se registraron 349 casos de linfoma Hodgkin en niños entre 0 y 14 años, siendo junto con los linfomas no Hodgkin (LNH) las terceras neoplasias más frecuentes, después de leucemias y tumores del SNC. La incidencia anual estimada en nuestro país es de 6,8 casos por 1.000.000 niños entre 0 y 14 años.

Gráfico 1.- Casos registrados de LH por año en España según RNTI



La incidencia del LH en los países en vías de desarrollo es mucho más alta ⁴⁶, con cifras de hasta 10-15 casos por 1.000.000 de niños en algunos países de Latinoamérica ⁴⁷, constituyendo el cuarto cáncer más frecuente dentro de la población infantil, por detrás de leucemias, tumores del SNC y linfomas no Hodgkin (LNH). En estos países el primer pico aparece en edades más tempranas (20-30 % de los casos en menores de 5 años), existiendo una relación inversa entre la aparición precoz de la enfermedad y el nivel socioeconómico. Este patrón de distribución, similar al de las infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB), tuberculosis y poliomielitis, sustenta la hipótesis de la participación de un agente infeccioso en la patogénesis de esta enfermedad. Respecto a la distribución por sexo, la tendencia del predominio masculino es más evidente en estos países (2,5-4: 1).⁴⁶

Diagnóstico:

El diagnóstico de sospecha del linfoma Hodgkin es clínico, y el de confirmación histológica. La técnica de elección para la obtención de la muestra anatomopatológica a estudiar es la biopsia abierta, para asegurar la obtención de la muestra de tejido adecuado, tanto para el estudio convencional de microscopía como para los estudios de inmunohistoquímica, biología molecular, citogenética y microbiología.

El signo de presentación clínica más habitual es el aumento de tamaño de cualquier territorio ganglionar, habitualmente no doloroso y sin signos inflamatorios asociados. Los territorios ganglionares más frecuentemente afectados son el cervical, supraclavicular, axilar y, menos frecuentemente el inguinal.⁵³ De hecho, la presentación primaria infradiafrágmatica es poco habitual, apareciendo en el 3 % de los casos.⁴⁸ Se considera un aumento patológico por encima de 1 cm de diámetro. Cuando la adenopatía o masa tumoral es de gran tamaño se denomina “bulky”, aunque no existe un claro consenso acerca de los límites a partir de los cuales pasa a denominarse así. Históricamente se ha definido como la adenopatía mayor de 10 cm en pacientes mayores de 12 años o mayor de 5 cm en menores de 12 años.^{49, 50} Si el grupo ganglionar afectado se localiza en el mediastino (alrededor del 60 % de los casos)⁵⁰, se denomina “bulky” al ensanchamiento mayor o igual al tercio del diámetro transversal torácico medido por radiografía de tórax postero-anterior a nivel D5-D6.⁵⁰ Sin embargo existen algunos grupos de trabajo que utilizan otros parámetros de medida.^{51, 52}

Según la extensión y localización de la afectación ganglionar y extraganglionar los pacientes pueden presentar síntomas y signos de obstrucción de la vía aérea, derrames pleurales y pericárdicos, disfunción hepática o infiltración medular, entre otros.

La sintomatología sistémica que aparece puede ser inespecífica (anorexia, fatiga) o específica de esta enfermedad, denominándose síntomas B. Dentro de esta categoría se incluyen cualquiera de las siguientes manifestaciones:⁵³

- Pérdida de peso superior al 10 % en los últimos 6 meses no justificada
- Sudoración nocturna recurrente en el último mes
- Fiebre ($T^a > 38^{\circ}\text{C}$) recurrente o persistente en el último mes.

Estos síntomas aparecen juntos o de manera individual en aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin.⁵⁰ Existen publicaciones que han estudiado la significación individual para el pronóstico de cada uno de los síntomas B, en los que se describe una peor evolución de los pacientes con fiebre y/o pérdida de peso, respecto a los que presentan únicamente sudores nocturnos.^{54, 55}

Los pacientes que no presentan estos síntomas se clasifican dentro del grupo A. Otros síntomas frecuentes no incluidos en el grupo B son el prurito, la anorexia, el dolor ganglionar, sobre todo en relación con la ingesta de alcohol y la presencia de fenómenos autoinmunes (PTI, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune).⁵⁶⁻⁵⁸

Estadificación

Tras establecer el diagnóstico histológico, se debe realizar una evaluación completa del paciente antes del inicio de tratamiento, con el objetivo de determinar con la mayor precisión la extensión de la enfermedad, ya que en función de la estadificación se planteará las diferentes opciones terapéuticas. Esta evaluación debe realizarse por un equipo multidisciplinar, que incluya pediatras oncólogos, radioterapeutas y médicos especialistas en medicina nuclear, entre otros.

El primer paso a realizar es una anamnesis minuciosa, haciendo énfasis en la presencia de síntomas constitucionales, antecedentes personales y/o familiares de procesos infecciosos de repetición, tumorales y/o alteraciones del sistema inmunológico, que se completará con una exploración física completa incluyendo el área otorrinolaringológica.

A continuación se resumen los diferentes estudios complementarios que se han empleado a lo largo de los años la estadificación del Linfoma Hodgkin:

A.- Pruebas analíticas:

Hemograma

Reactantes de fase aguda (VSG, PCR)

Bioquímica completa

B.- Pruebas de imagen:

Radiografía de tórax

Ecografía abdominal y de las regiones ganglionares palpables

TAC y/o RMN (cervical, tórax (TAC), abdomen y pelvis)

Gammagrafía ósea con Tecnecio-99

Gammagrafía con Galio-67

Tomografía de emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET)

C.- Estudio de médula ósea: indicaciones: ⁵⁹

Citopenias inexplicables

Estadios avanzados: IIA bulky, IIB, III y IV

D.- Laparotomía por técnica de Kaplan: en desuso actualmente

Para la estadificación inicial el TAC o RM son más adecuados que la gammagrafía con Galio-67, sin embargo en los últimos años se ha demostrado que está última y sobre todo la tomografía de emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) son más eficaces para evaluar la respuesta al tratamiento y la presencia de enfermedad residual, ya que pueden diferenciar con mayor precisión los tejidos fibróticos de los restos tumorales.⁶⁰⁻⁶⁵ En estos casos es importante obtener un estudio pretratamiento para valorar la captación de radionucleótido antes y después del mismo. Existen publicaciones en las que se describe un cambio de estadio en aproximadamente un 25 % de pacientes afectados de LH comparando la estadificación mediante TAC y TAC/FDG-PET ^{66, 67.}

La laparotomía con esplenectomía por técnica de Kaplan, se empleaba rutinariamente en la década de los 70 para identificar enfermedad infradiafrágmatica, ya que existía un elevado número de pacientes con afectación esplénica subclínica en la presentación inicial de la enfermedad. En los 80 una serie de factores modificaron la pauta de actuación hacia una estadificación menos intervencionista:

- Los avances en las técnicas de imagen, que permitieron una evaluación más precisa del área retroperitoneal
- El incremento del tratamiento sistémico en los pacientes pediátricos, que hacía innecesaria la confirmación histológica de enfermedad abdominal
- El incremento de complicaciones infecciosas y neoplásicas en los pacientes esplenectomizados tan precozmente.

Gracias a estos hallazgos y a la mejora de las técnicas de imagen y medicina nuclear en las 2 últimas décadas la estadificación quirúrgica no se emplea actualmente de forma rutinaria.⁵³

Todas estas pruebas aportarán la información necesaria para estadificar la enfermedad según las regiones ganglionares afectadas, basándose en los criterios de Ann Arbor modificados por Cotswolds:⁶⁸

Tabla 3.- Regiones ganglionares.

Cervical, supraclavicular, submandibular, submentoniana, occipital, preauricular
Tejido linfático del anillo de Waldeyer, infraclavicular
Axilar y pectoral
Mediastino anterior, medio y posterior
Hilio pulmonar, ganglios broncopulmonares
Celiaca, paraaortocava, pararenal, paraesplénica, parapaneática
Bazo: se considera afecto si:
Esplenomegalia palpable
Lesiones ocupantes de espacio por imagen
Adenopatías en hilio esplénico o cola del páncreas
Hilio hepático
Mesenterio, colon
Iliaca, parailiaca
Inguinal, femoral

Tabla 4.- estadificación de Ann Arbor, modificada por los criterios de Costwolds.

Estadio I	Una sola cadena, región ganglionar o estructura linfoide afectada
Estadio II	Dos o más regiones ganglionares afectas, al mismo lado del diafragma
Estadio III	Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma
	III ₁ : bazo, adenopatías esplénicas, hiliares, celiacas y portales
	III ₂ : adenopatías paraaórticas, iliacas o mesentéricas
Estadio IV	Diseminación a uno o más órganos extralinfáticos
	M: médula ósea
	H: hígado (se considera afecto si hay lesiones por imagen)
	L: pulmón
	P: pleura
	O: hueso (afecto si hay alteración de alguna prueba de imagen/nuclear)
	D: piel

Sufijos: afectación extraganglionar: E; bulky: X

Se denomina afectación extraganglionar (y se designa como “E”) a la que cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Afectación del tejido extralinfático directamente relacionado con una región ganglionar a un solo lado del diafragma.
- Depósito extranodal aislado compatible con extensión desde una región ganglionar. Si es la única zona de enfermedad, la estadificación adecuada sería IE

Tratamiento, efectos secundarios y factores pronósticos:

El linfoma Hodgkin es uno de los tumores malignos con mayor índice de curación, alcanzándose desde hace varias décadas tasas de supervivencia superiores al 80 %.⁶⁹⁻⁷¹

A principios del siglo XX, gracias al descubrimiento de la respuesta favorable del LH a los rayos X, la radioterapia se planteó como la opción terapéutica de elección en estos pacientes.^{53,72-74}

En la década de los 60 Henry Kaplan descubrió el acelerador lineal, que permitía una radiación más amplia y penetrante (radioterapia de campo extendido o EFRT) marcando un antes y un después en el tratamiento de esta enfermedad. Usando nuevas herramientas de estadificación, como hemos comentado previamente, Kaplan y su equipo descubrieron el modo de diseminación a través de las cadenas linfáticas del LH, razón por la que abogaban por tratar las cadenas ganglionares de manera conjunta para evitar zonas infratratadas o superposiciones entre los diferentes campos. Fueron los encargados de definir los campos clásicos de tratamiento radioterápico:⁵⁶

- Campo del manto: cadenas linfáticas supradiafragmáticas
- Y invertida: cadenas ganglionares de abdomen, pelvis y región inguinal
- Irradiación linfoide total (TLI): combinación de los previos
- Irradiación linfoide subtotal (STLI): TLI con exclusión del área pélvica

Durante estos años también se demostró la eficacia del tratamiento combinado de quimio y radioterapia, empleándose en población adulta e infantil quimioterapia tipo MOPP⁷⁵ (Mostaza nitrogenada, Vincristina, Prednisona, Procarbina) y/o ABVD⁷⁶ (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina) asociada a radioterapia de campo extendido (extended field radiotherapy, EFRT) con dosis entre 35 y 45 Gy, con supervivencias global (SG) y libre de eventos (SLE) superiores al 80 %.⁷¹

Sin embargo, estudios de seguimiento a largo plazo en los pacientes pediátricos demostraron altas tasas de complicaciones y efectos secundarios en múltiples sistemas y

aparatos (algunas publicaciones afirman que el 50 % de la mortalidad de los niños afectados de LH está asociada a las secuelas tardías de los tratamientos): ^{77, 78}

- *Sistema musculoesquelético*: los pacientes tratados con dosis de RT > 33 Gy presentan una mayor incidencia de alteraciones musculoesqueléticas (atrofia de tejidos blandos, sobre todo en área cervical, acortamiento clavicular, estrechamiento del ápex torácico, necrosis avascular femoral, pérdida de talla final), en comparación con los niños que no habían recibido esas dosis de radioterapia. ⁷⁹⁻⁸²
- *Aparato respiratorio*: aparición más frecuente de lesiones como neumonitis, fibrosis pulmonar y neumotórax espontáneo en los pacientes pediátricos tratados con Bleomicina y radioterapia a altas dosis. ⁸³
- *Sistema cardiovascular*: los supervivientes de LH en la edad infantil, en especial los tratados con RT campo del manto con dosis entorno a 40 Gy y aquellos tratados con antraciclinas (dosis acumulada > 300 mg/m²) presentan un riesgo aumentado de desarrollar pericarditis constrictiva, miocardiopatía dilatada, fibrosis miocárdica, estenosis/ insuficiencia valvular y arterioesclerosis precoz, entre otras. ^{84, 86}
- *Sistema endocrino*: la incidencia de alteraciones tiroideas en los pacientes radiados oscila entre 4-79 % ⁸⁷, siendo mayor la susceptibilidad de la glándula tiroides del niño o adolescente respecto al adulto. La afectación tiroidea también depende de la dosis empleada. (17 % de afectación si la dosis menor a 26 Gy frente a 78 % de disfunción si la dosis supera los 26 Gy). ^{88, 89} También son relativamente frecuentes las alteraciones del eje gonadal: esterilidad (sobre todo en varones, en relación con la administración de Procarbina) ⁹⁰, menopausia precoz y alteraciones en la fertilidad. ⁹¹⁻⁹³
- *Segundas neoplasias*: se trata de la complicación más grave en los pacientes tratados de LH. Existen estudios de seguimiento a largo plazo (con un seguimiento medio entre 10-15 años) que demuestran un riesgo diez veces más alto de desarrollar un segundo tumor de este grupo respecto a la población general. ^{94,95} Los más frecuentes son: leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (tratamiento con agentes alquilantes tipo MOPP, COPP) ⁹⁶, cáncer de mama (habitualmente bilateral y biológicamente más agresivo que los primarios) en la mujeres que recibieron RT de campo del manto ⁹⁸, y cáncer tiroideo ⁹⁷, también más frecuente en las mujeres irradiadas. Otros tumores que aparecen con menos frecuencia son pulmonares, gastrointestinales, óseos y del SNC. ^{89, 97}

Como resultado de estos hallazgos la estrategia terapéutica del LH infantil basada en la radioterapia se ha ido modificando de dos maneras: mediante la reducción de la dosis administrada y del campo de irradiación.⁹⁹ Estudios prospectivos protocolarizados de diferentes sociedades científicas (**SFOP-MDH-82, SFOP MD-90, DAL-HD 82, GPOH-HD 95; GPOH-HD 2002**)¹⁰⁰⁻¹⁰⁴ (Tabla 6) han demostrado la eficacia del tratamiento radioterápico con dosis de entre 15-25 Gy y campos de irradiación más reducidos (involved field radiotherapy, IFRT, que incluye las regiones ganglionares con infiltración neoplásica y los nódulos linfáticos dentro de la misma región ganglionar) sobre todo en los casos de buena respuesta inicial a la quimioterapia y estadios poco avanzados (IA, IIA). Incluso se planteó la abstención de la radioterapia en los casos de remisión completa tras la quimioterapia inicial (**GPOH-HD 95**)¹⁰⁴ con resultados excelentes en los estadios IA y IIA (Supervivencia libre de eventos, SLE 97 %) pero peores en los casos de enfermedad avanzada (SLE 78 % vs 92 % en los pacientes no irradiados frente a los irradiados)

Estos resultados han hecho cambiar la estrategia terapéutica en la última década. Actualmente se aboga por la terapia adaptada al riesgo y a la respuesta, es decir, se intentan encontrar factores pretratamiento y de respuesta al mismo que permitan tratar al paciente de manera individual, disminuyendo o incluso eliminando algún tratamiento en los pacientes de buen pronóstico e intensificándolo en los de mal pronóstico.

Múltiples grupos internacionales de trabajo han intentado establecer mediante diferentes estudios¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ estos factores pretratamiento, con el objetivo de clasificar a los pacientes en grupos pronósticos en función de la combinación de varios de estos factores. Hasenclever y colaboradores¹⁰⁹ identificaron 7 factores pronósticos asociados a una menor supervivencia en una amplia serie de población adulta diagnosticada de LH: sexo masculino, edad ≥ 45 años, estadio IV, hemoglobina $< 10,5$ gr/dl, leucocitos totales $> 15000/\text{mm}^3$, linfocitos totales $< 600/\text{mm}^3$ y albúmina sérica < 4 gr/dl. Los estudios en población pediátrica^{106, 107} han revelado como factores asociados a un pronóstico más desfavorable el sexo masculino, la presencia de síntomas B, la gran masa mediastínica, el estadio IV, la VSG, la hemoglobina < 11 gr/dl y la cifra de leucocitos totales $> 13500/\text{mm}^3$. Smith y colaboradores¹⁰⁷ publicaron en 2003 un estudio en 328 pacientes pediátricos con LH en el que, además de estudiar la significación pronóstica individual de una serie de factores pretratamiento mediante el análisis univariable y multivariable, se creó un índice pronóstico basado en los factores que se identificaron como significativos para la SLE en el análisis multivariante (sexo masculino, estadio IIB, IIIB, IV, afectación mediastínica, leucocitos totales $> 13500/\text{mm}^3$ y hemoglobina < 11 gr/dl). Este índice

permitía asignar un riesgo específico a cada paciente en función de la presencia de uno o varios de los factores estudiados.

El estudio de todos estos factores ha permitido clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo

Tabla 5.- grupos de riesgo empleados en ensayos clínicos sobre LH infantil

Grupo de estudio	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Children's Oncology Group (COG)	IA/IIA no bulky, no E	IA E o bulky, IB, IIA E o bulky, IIB, IIIA, IVA	IIIB, IVB
Estudios Multicéntricos Alemanes ^{104, 111}	IA/B, IIA	IIB, IIIEA, IIIB	IIEB; IIIEA/B, IIIB; IVA/B
St. Jude, Stanford, Dana Farber ^{112, 113}	IA, IIA no bulky	IA bulky, IB, IIA bulky, IIB, III, IV	
Children's Cancer Group ¹¹⁴	IA/B, IIA sin características desfavorables	IA/B con características desfavorables, IIB, IIIA/B	IV

A lo largo de las últimas décadas se han empleado diversas combinaciones de quimioterapia y radioterapia dentro de distintos protocolos nacionales e internacionales, basándose en estos factores pronóstico pretratamiento y la terapia basada en la respuesta, manteniendo datos estables respecto a la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de eventos (SLE), y consiguiendo disminuir la morbilidad asociada a los tratamientos. A continuación se resumen los protocolos terapéuticos de los distintos grupos de trabajo en función del riesgo:

Tabla 6.- ensayos sobre terapia combinada en pacientes con LH de bajo riesgo

Grupo	Casos	Tratamiento	SLE (%)	SG (%)	Seguimiento
<u>Stanford</u> ¹¹⁵	44	3 MOPP/3 ABVD + 15-25,5 Gy IFRT	100	100	10 años
<u>SFOP</u> ¹⁰⁰	65	4 ABVD+ 20-40 Gy IFRT	90		4 años
	67	2 MOPP/2 ABVD + 20-40 Gy IFRT	87		4 años
<u>St. Jude Research Hospital</u> ¹¹⁶	28	5 COP(P)/4 ABVD + 20 Gy IFRT	96	96	5 años
<u>SFOP MDH-90</u> ¹⁰⁶	202	4 VBVP + 20 Gy IFRT si buena respuesta	91	97	5 años
		4 VBVP + 1-2 OPPA + 20-40 Gy IFRT si mala respuesta	78		
<u>Stanford/St. Jude/Dana Farber</u> ¹¹²	110	4 VAMP + 15-25,5 Gy IFRT	93	99	5 años
<u>US Children Cancer Group</u> ¹⁰⁸	294	4 COPP/ABV + 21 Gy IFRT	100	100	3 años
<u>German Multicenter HD-90</u> ¹⁰⁴	267	2 OPPA/OEPA + 20-35 Gy IFRT	94	99	5 años
<u>German Multicenter HD-95</u> ¹¹¹	281	2 OPPA/OEPA +20-35 Gy IFRT	94		5 años
<u>US Pediatric Oncology Group</u> ¹¹⁷	46	4 DBVE + 25,5 Gy IFRT	91	98	6 años

ABVD: Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Doxorubicina; COP (P): Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Procarbina, CCNU: Vincristina, Procarbina y Prednisona; MOPP: Mostaza nitrogenada, Vincristina, Procarbina y Prednisona; OEPA: Vincristina, Etopósido, Prednisona, Doxorubicina; OPPA: Vincristina, Procarbina, Prednisona, Doxorubicina; VBVP: Vinblastina, Bleomicina, Etopósido, Prednisona; VAMP: Vinblastina, Doxorubicina, Metotrexate, Prednisona, DBVE: Doxorubicina, Bleomicina, Vincristina, Etopósido

Tabla 7.- Ensayos sobre terapia combinada en pacientes con LH de riesgo medio/alto

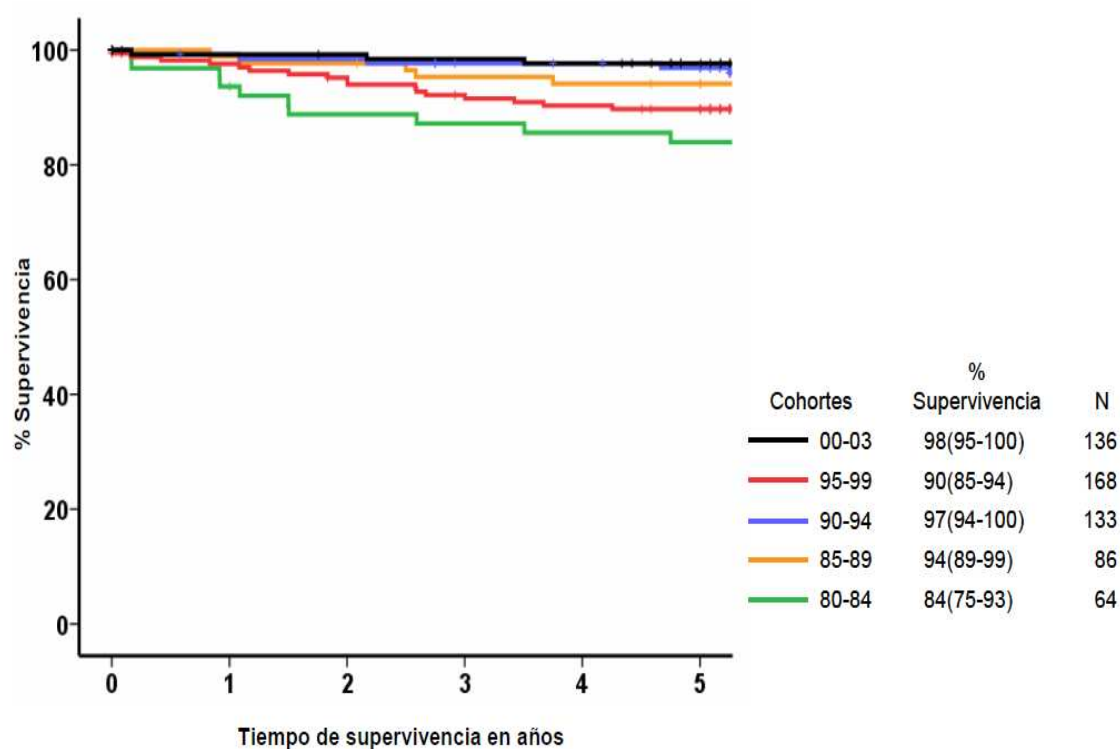
Grupo	Casos	Tratamiento	SLE (%)	SG (%)	Seguimiento
<u>St. Jude Research Hospital</u> ¹¹⁶	30	5 COP(P)/4 ABVD + 20 Gy IFRT	97	100	5 años
<u>Stanford</u> ¹¹⁵	13	3 MOPP/3 ABVD + 15 - 25,5 Gy IFRT	69	85	10 años
<u>German Multicenter HD-90</u> ¹⁰⁴	124	2 OEPA/OPPA + 2 COPP + 20 - 35 Gy IFRT	93	97	5 años
<u>POG</u> ¹¹⁸	179	4 MOPP/4 ABVD ± 21 Gy IFRT	79	92	5 años
<u>Stanford/ St. Jude/ Dana Farber</u> ¹¹⁹	56	6 VEPA + 15-25 Gy IFRT	67,8	81,9	5 años
<u>US Children Cancer Group</u> ¹¹⁴	394	6 COPP/ABV ± 21 Gy IFRT (riesgo intermedio)	88	95	3 años
	141	COPP/ABV + CHOP + ARA-C/VP16 ± 21 Gy IFRT (alto riesgo)	91	100	3 años
<u>German Multicenter HD-95</u> ^{111,120,121}	224	2 OPPA/OEPA + 2 COPP + 20-35 Gy IFRT	91	97	5 años
	280	2 OPPA/OEPA + 4 COPP + 20-35 Gy IFRT	84	97	
<u>Stanford/ St. Jude /Dana Farber</u> ¹¹³	159	3 VAMP/3 COP + 15-25,5 Gy IFRT	75,5	92	5 años

ABVD: Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbacina; CVPP: Ciclofosfámid, Vinblastina, Procarbina, Prednisona; COP(P): Ciclofosfámid, Vincristina, Prednisona, Procarbina; COPP/ABV: Ciclofosfámid, Vincristina, Prednisona, Procarbina/ Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina; ; MOPP: Mostaza nitrogenada, Vincristina, Procarbina y Prednisona, OEPA: Vincristina, Etopósido, Prednisona, Doxorubicina; OPPA: Vincristina, Procarbina, Prednisona, Doxorubicina, VAMP: Vinblastina, Doxorubicina, Metotrexate, Prednisona; VEPA: Vinblastina, Etopósido, Prednisona, Doxorubicina

La tendencia actual en los casos de enfermedad localizada de buen pronóstico es minimizar o eliminar el uso de radioterapia¹⁰⁸, disminuyendo progresivamente las dosis y los campos de irradiación. En el caso de enfermedad diseminada se continúa empleando la terapia combinada habitualmente¹¹⁰.

Con respecto a nuestro país, según datos del RNTI, el LH en la edad pediátrica también es una enfermedad con unas altas tasas de curación, con SG superiores al 90 % desde mediados de la década de los 80.

Gráfico 2.- RNTI-SEHOP. Linfomas de Hodgkin. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes en España. Ambos sexos. 0-14 años. Periodo 1980-2003 (n= 587)



En el año 1992 la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP) realizó una encuesta a nivel nacional para conocer la incidencia, métodos diagnósticos, terapéuticos y resultados obtenidos en nuestro país en el Linfoma de Hodgkin infantil, cuyos resultados se presentaron en el XIV Congreso de la SEOP y que sirvió como base para iniciar un protocolo de diagnóstico y tratamiento de dicha entidad en nuestro país¹²². En el año 1993 se inicia el primer protocolo, denominado SEOP EHNI, que posteriormente se va modificando y adaptando en función de la evolución y los hallazgos de las publicaciones

científicas (protocolos SEOP EH-2/97, SEOP EH-2/99 y SEOP EH-003). Estos protocolos son el motivo de estudio del presente trabajo.

El Linfoma Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN) también llamado linfoma de Poppema o paragranuloma de Poppema y Lennert corresponde al subtipo LH de predominio linfocítico y nodular, subtipo que ha sido excluido de la actual clasificación de la OMS/WHO⁶. El LHPLN, como hemos descrito previamente, se caracteriza por la presencia de células en “palomitas de maíz” y la expresión de un marcador B, CD20. Por estas características y su carácter típicamente indolente en ocasiones se trata exclusivamente con cirugía^{123, 124} o inmunoterapia (anticuerpos monoclonales anti CD20)¹²⁵

Entre un 1 y un 7 % de los pacientes son refractarios al tratamiento inicial y un 10-20 % recidivan¹²⁶. En estos casos son necesarios tratamientos quimioterápicos agresivos a altas dosis, rescate con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y radioterapia a las dosis más altas posibles¹²⁷.

Como en todos los casos de cáncer infantojuvenil, los tratamientos de los niños y adolescentes con LH deben llevarse a cabo en unidades infantiles y de la adolescencia especializadas en el manejo integral de estos pacientes^{128, 129}.

OBJETIVOS

1. Establecer la proporción de pacientes entre 0 y 18 años diagnosticados de LH en España que recibió tratamiento según los protocolos SEOP entre 1992 y 2008, comparando los datos de este estudio con los de los principales registros epidemiológicos de nuestro país.
2. Describir las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y anatomopatológicas de la población pediátrica diagnosticada de LH en las unidades de Hemato-Oncología Infantil de nuestro país e incluida en los protocolos terapéuticos de LH de la SEOP en ese periodo de tiempo.
3. Describir la respuesta al tratamiento de forma global, en cada fase del mismo, en cada grupo terapéutico y en función de cada uno de los protocolos.
4. Determinar la supervivencia y la supervivencia libre de eventos de este grupo de pacientes, de manera global y en función de los diferentes tratamientos recibidos.
5. Determinar la significación pronóstica de determinados factores clínicos y analíticos pretratamiento.
6. Establecer un índice pronóstico en función de la presencia de los factores identificados como significativos, con el objetivo de ajustar el tratamiento más adecuado en cada uno de los casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo observacional mediante la revisión de los formularios de recogida de datos de los pacientes incluidos dentro de los protocolos de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica para el tratamiento del linfoma Hodgkin en la edad pediátrica (en orden cronológico: SEOP EHNI, SEOP EH-2/97, SEOP EH-2/99 y SEOP EH-003) entre noviembre de 1992 y octubre de 2008. Toda la información fue recogida con el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos.

Los datos se recogieron y revisaron de manera centralizada, estableciéndose los siguientes criterios de inclusión y exclusión en los protocolos:

1. Criterios de inclusión:
 - a. Edad máxima 18 años
 - b. Diagnóstico de Linfoma Hodgkin según los criterios adoptados en Cotswolds
 - c. Inicio del tratamiento en los primeros 15 días desde la fecha de finalizar la estadificación.
2. Criterios de exclusión:
 - a. Inicialmente excluidos:
 - i. Pacientes que recibiesen algún tipo de tratamiento quimioterápico o radioterápico previo, salvo afectación mediastínica masiva
 - ii. Pacientes con Linfoma Hodgkin en recidiva
 - iii. Pacientes con enfermedad previa grave debido a la cual no fuera factible la administración de la terapia del protocolo
 - iv. Renuncia por parte de los responsables legales del paciente (padres o tutores)
 - b. Excluidos una vez incluidos:
 - i. No realización de las pruebas diagnósticas básicas para una adecuada estadificación.
 - ii. Transgresiones mayores del tratamiento (modificación de las pautas establecidas de quimioterapia y radioterapia).

Los niños afectos de Linfoma Hodgkin incluidos en estos protocolos recibieron tratamiento en 38 unidades de Hemato-Oncología Pediátrica en 15 Comunidades Autónomas dentro del territorio nacional. Se solicitó autorización de los facultativos responsables en cada uno de los centros para el empleo de los datos de los enfermos, obteniéndose finalmente en 36 de ellos, que se exponen a continuación:

Gráfico 3.- Unidades de Hemato-oncología Infantil participantes por CCAA



Comunidad Autónoma de Andalucía

Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería
 Hospital Materno-Infantil Virgen de las Nieves. Granada
 Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga
 Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla
 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Comunidad Autónoma de Aragón

Hospital Universitario Materno-Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Comunidad Autónoma de Castilla y León

Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Comunidad Autónoma de Cataluña

Corporació Parc Tauli. Sabadell

Hospital Universitario Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona

Hospital Universitario Infantil Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat.

Comunidad Autónoma de Galicia

Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera. A Coruña.

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

Complexo Hospitalario Xeral Calde. Lugo.

Complexo Hospitalario Xeral Cies. Vigo.

Comunidad Autónoma de la Región de Murcia

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar . Murcia

Comunidad Autónoma de la Rioja

Complejo Hospitalario San Millán- San Pedro. Logroño

Comunidad Autónoma de las Islas Baleares

Hospital Universitario Materno-Infantil Son Dureta. Palma de Mallorca.

Comunidad Autónoma de las Islas Canarias

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Hospital Universitario de Canarias. La Laguna.

Comunidad Autónoma de Madrid

Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús. Madrid

Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

Hospital Infantil Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Hospital Infantil Universitario 12 de Octubre. Madrid

Hospital Universitario Madrid-Montepríncipe. Boadilla del Monte. Madrid

Comunidad Autónoma del País Vasco

Hospital Infantil Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián.

Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo.

Comunidad Autónoma del Principado de Asturias

Hospital Infantil Universitario Central de Asturias. Oviedo

Comunidad Autónoma Valenciana

Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia

Comunidad Foral de Navarra

Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Los dos centros que no autorizaron el empleo de los datos de sus pacientes habían registrado 22 pacientes, que fueron excluidos del estudio desde el inicio del mismo.

Los registros de datos incluían variables demográficas y epidemiológicas, datos sobre el diagnóstico, tratamiento recibido e información sobre el seguimiento y evolución tras el fin de tratamiento.

Tabla 8.- Variables recogidas en los formularios de los protocolos del LH de la SEOP

Epidemiología
Nombre y apellidos
Hospital de procedencia
Edad al diagnóstico
Sexo
Diagnóstico y estadificación
Fecha de diagnóstico
Escala de performance/estado general del paciente (Tabla 9) ¹³⁰
Síntomas B al diagnóstico
Exploración física:
Presencia de adenopatías : cervical, axilar, inguinal, otra localización
Presencia de hepatomegalia
Presencia de esplenomegalia
Presencia de afectación extralinfática
Presencia de afectación mediastínica
Presencia de afectación bulky : adenopatías y/o mediastino
Datos analíticos: VSG, LDH, FA, linfocitos totales
Resultado de pruebas de imagen: Rx tórax, ecografía abdominal, TAC torácico/ abdominal
Resultado de pruebas de medicina nuclear: Gammagrafía Galio 67 ,Gammagrafía ósea Tc 99
Realización de estudio de médula ósea y resultado en caso positivo
Histología: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta, deplección linfocítica.
Estadificación de Ann Arbor, modificada por los criterios de Costwolds

Tratamiento

Protocolo terapéutico empleado (SEOP EHNI ,SEOP EH-2/97, SEOP EH-2/99 , SEOP EH-003)

Exclusión del protocolo y motivo

Grupo terapéutico dentro de cada uno de los protocolos

Quimioterapia: de cada uno de los ciclos:

Retraso en la administración y días de retraso en caso afirmativo

Complicaciones durante la administración de la quimioterapia:

Neuropatía periférica

Fiebre

Exantema

Otras complicaciones

Situación tras finalizar el ciclo de quimioterapia

Radioterapia:

Número de pacientes tratados con radioterapia

Retraso en la administración y días de retraso en caso afirmativo

Dosis de radioterapia recibida

Complicaciones durante la administración de la radioterapia

Situación tras finalizar la radioterapia

Seguimiento

Fecha de actualización de datos

Recidiva

Fecha de recidiva

Localización de recidiva

Exclusión del protocolo y motivo en caso positivo

Aparición de segundos tumores

Fecha de diagnóstico de segundo tumor

Tipo de segundo tumor

Fallecimiento

Fecha del fallecimiento

Causa del fallecimiento

Secuelas

Tabla 9.- Escala de S.B. Lansky (sistema de calificación observacional que mide el estado funcional o performance en niños) ¹³⁰

100	Completamente activo. Normal
90	Ligera limitación para actividades físicas que requieran gran esfuerzo (correr, saltar, etc.)
80	Activo pero se cansa más pronto
70	Mayor limitación que en el 2º caso y se cansa antes que en el 3º caso
60	Permanece ocupado con juegos que no necesitan esfuerzo. Se levanta y acuesta varias veces en el día.
50	Se viste solo. Capaz de participar en juegos tranquilos pero permanece tumbado la mayor parte del día.
40	Permanece en cama casi todo el día. Participa en algún juego tranquilo.
30	No se levanta. Necesita ayuda.
20	Duerme a menudo. Se limita a actividades muy pasivas.
10	Ni juega ni se levanta de la cama
0	No responde.

Los datos epidemiológicos obtenidos en el estudio se compararon con los recogidos en el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) y el Instituto Nacional de Estadística (INE).

Se definió como afectación bulky cualquiera de las siguientes: adenopatía: >10 cm en pacientes >12 años o > 5 cm en < 12 años y en mediastino al ensanchamiento mayor o igual 1/3 del diámetro transversal torácico medido por radiografía de tórax postero - anterior a nivel D5-D6

En todos los pacientes el diagnóstico fue histológico mediante obtención de tejido tumoral por biopsia. La clasificación histológica fue realizada por anatomopatólogos locales en cada uno de los centros participantes. Se definieron 4 subtipos histológicos siguiendo la clasificación de Rye, completada según Lennert¹³¹.

Tabla 10.- Subtipos histológicos del LH según clasificación de Rye/Lennert

LH predominio linfocítico
Paragranuloma
Predominio linfocítico no paragranuloma
LH esclerosis nodular
Predominio linfocítico
Celularidad mixta
Deplección linfocítica
Grado de malignidad 1 o 2
LH celularidad mixta
Estricta
Afección ganglionar linfática parcial
Subtipo histológico indefinido
Predominio de células epitelioides
LH deplección linfocítica
Predominio reticulocitario
Fibrosis difusa
Sarcoma de Hodgkin
Combinación con otro subtipo

En esta clasificación histológica no se incluía el LHPLN, ya que la clasificación de la OMS/WHO en la que se diferencia al LHc del LHPLN data de 2001¹³².

Se llevó a cabo una revisión de los resultados notificados por los diferentes especialistas locales de las técnicas y procedimientos para la estadificación de los pacientes contemplados en los protocolos a estudio, que incluían técnicas de imagen, medicina nuclear y estudio de médula ósea en los casos indicados. En los formularios no se recogían datos sobre la estadificación con FDG-PET.

No se llevó a cabo una revisión central de las pruebas anatomopatológicas, radiológicas ni de medicina nuclear

Una vez estadificados, los pacientes se clasificaban según los criterios de Ann Arbor citados previamente.⁶⁸

Los protocolos terapéuticos empleados, así como la clasificación en diferentes grupos se describen en las siguientes tablas. (Tablas 12, 13, 14, 15)

Tabla 11.- Esquema terapéutico protocolo SEOP EHNI

<p>GRUPO TERAPÉUTICO 1</p> <p><u>Pacientes:</u> I y IIA, siempre que NO sean de localización mediastínica, afectación extralinfática</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p>2 OPPA + 2 COMP + 20-25 Gy RTIF*</p> <p>* 35 ± 5 Gy sobre tumor residual</p>
<p>GRUPO TERAPÉUTICO 2</p> <p><u>Pacientes:</u> II B, III y IV. Todos los mediastínicos y de localización extralinfática</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p>2 OPPA + 4 COMP + 20 Gy RTIF*</p> <p>* 35 ± 5 Gy sobre tumor residual</p>
<p>OPPA: Vincristina: 1,5 mg/m² (máximo 2 mg) iv días 1, 8 y 15; Prednisona: 60 mg/m² oral, en tres dosis, días 1 a 15; Procarbina: 100 mg/m² oral, en dos o tres dosis, días 1 a 15; Adriamicina: 40 mg/m² iv días 1 y 15.</p> <p>COMP Ciclofosfamida 500 mg/m² iv días 1 y 8; Vincristina 1,5 mg/m² iv días 1 y 8 ; Metotrexate 5 g/m² día 1 iv + rescate con ácido fólico 15 mg/m² iv desde + 36 horas hasta MTX < 0,25 mmol/l ; Prednisona 40 mg/m² oral en tres dosis, días 1 a 15.</p>

Tabla 12.- Esquema terapéutico protocolo EH-2/97

<p style="text-align: center;">GRUPO TERAPÉUTICO 1</p> <p><u>Pacientes:</u> I y IIA, siempre que NO sean de localización mediastínica, afectación extralinfática</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p style="text-align: center;">2 COMP + 2 OPPeA + 20-25 Gy RTIF*</p> <p style="text-align: center;">* 35 ± 5 Gy sobre tumor residual significativo</p>
<p style="text-align: center;">GRUPO TERAPÉUTICO 2</p> <p><u>Pacientes:</u> IIB, III, I y IIA mediastínicos o de localización extralinfática</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p style="text-align: center;">2 COMP + 2 OPPeA + 2 COMP + 20 Gy RTIF*</p> <p style="text-align: center;">* 35 ± 5 Gy sobre tumor residual significativo</p>
<p style="text-align: center;">GRUPO TERAPÉUTICO 3</p> <p><u>Pacientes:</u> estadio IV</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p style="text-align: center;">2 COMP + 2 OPPeA + 2 COPP** + 20 Gy RTIF*</p> <p style="text-align: center;">* 35 ± 5 Gy sobre tumor residual significativo</p> <p style="text-align: center;">** Pacientes con EE o RP antes de la RT añadir 4 eABVD</p>
<p>COMP Ciclofosfamida 500 mg/m² iv días 1 y 8; Vincristina 1,5 mg/m² iv días 1 y 8; Metotrexate 5 g/m² día 1 iv; + rescate con ácido fólico 15 mg/m² iv desde + 36 horas hasta MTX < 0,25 mmol/l. Prednisona 60 mg/m² oral días 1 a 15 1° y 2° COMP, 40 mg/m² 3° y 4° COMP</p> <p>OPPeA: Vincristina: 1,5 mg/m² iv, días 1, 8 y 15; Prednisona: 40 mg/m² oral, en tres dosis, días 1 a 15; Procarbina: 100 mg/m² oral, en dos o tres dosis., días 1 a 15.; Epiadriamicina: 40 mg/m² iv, días 1 y 15.</p> <p>COPP: Ciclofosfamida: 500 mg/m² iv días 1 y 8; Vincristina: 1,5 mg/m² iv días 1 y 8; Procarbina: 100 mg/m² oral en dos o tres dosis, días 1 al 15; Prednisona: 40 mg/m² oral en tres dosis, días 1 al 15.</p>

Tabla 13.- Esquema terapéutico protocolo EH-2/99

<p style="text-align: center;">GRUPO TERAPÉUTICO 1</p> <p><u>Pacientes:</u> I y IIA, siempre que NO sean de localización mediastínica, afectación extralinfática</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p style="text-align: center;">2 COPP + 2 OPPeA + 20-25 Gy RTIF*</p> <p style="text-align: center;">* 35 ± 5 Gy sobre tumor residual significativo</p>
<p style="text-align: center;">GRUPO TERAPÉUTICO 2</p> <p><u>Pacientes:</u> II B, III, I y II mediastínicos o de localización extralinfática</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p style="text-align: center;">2 COPP + 2 OPPeA + 2 COPP + 20 Gy RTIF*</p> <p style="text-align: center;">* 35 ± 5 Gy sobre tumor residual significativo</p>
<p style="text-align: center;">GRUPO TERAPÉUTICO 3</p> <p><u>Pacientes:</u> estadio IV</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p style="text-align: center;">2 COPP + 2 OPPeA + 2 COPP** + 20 Gy RTIF*</p> <p style="text-align: center;">* 35 ± 5 Gy sobre tumor residual significativo</p> <p style="text-align: center;">** Pacientes con EE o RP antes de la RT añadir 4 eABVD</p>
<p>COPP: Ciclofosfamida: 500 mg/m² iv días 1 y 8; Vincristina: 1,5 mg/m² iv días 1 y 8; Procarbina: 100 mg/m² oral en dos o tres dosis días 1 al 15; Prednisona: 40 mg/m² oral en tres dosis días 1 al 15.</p> <p>OPPeA: Vincristina: 1,5 mg/m² (máximo 2 mg) iv, días 1, 8 y 15; Prednisona: 60 mg/m² oral, en tres dosis, días 1 a 15; Procarbina: 100 mg/m² oral, en dos o tres dosis, días 1 a 15.; Epiadriamicina: 40 mg/m² iv, días 1 y 15.</p>

Tabla 14.- Esquema terapéutico protocolo EH-003

<p style="text-align: center;">GRUPO TERAPÉUTICO 1</p> <p><u>Pacientes:</u> I A y IIA, siempre que NO sean de localización mediastínica, afectación extralinfática, Bulky, infradiafragmático, hilio pulmonar, más de tres áreas linfáticas afectas o con VSG > 50.</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p style="text-align: center;">Niñas: 2 OPPA + 2 COPP* Niños: 2 OEPA + 2 COPP*</p> <p>* RC: fin de tratamiento; BRP: 20-25 Gy RTIF; RP: 20-25 Gy RTIF con sobreimpresión hasta 35 ± 5 Gy sobre tumor residual .EE o EP: sale de protocolo</p>
<p style="text-align: center;">GRUPO TERAPÉUTICO 2</p> <p><u>Pacientes:</u> IB, IIB no extralinfático, IIIA no extralinfático y los del grupo 1 que sean mediastínicos, extralinfáticos, Bulky, infradiafragmáticos, hilio pulmonar, más de tres áreas afectas o VSG > 50</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p style="text-align: center;">Niñas: 2 OPPA+ 2 COPP + 2 COPP* Niños: 2 OEPA+ 2 COPP + 2 COPP*</p> <p>* RC después del 4° ciclo, fin del tratamiento; RC después del 6° ciclo: 20-25 Gy RTIF; BRP o RP: 20-25 Gy RTIF con sobreimpresión hasta 35 ± 5 Gy sobre tumor residual; EE o EP: sale de protocolo.</p>
<p style="text-align: center;">GRUPO TERAPÉUTICO 3</p> <p><u>Pacientes:</u> IIBE, IIIAE, IIIB y IV</p> <p><u>Tratamiento:</u></p> <p style="text-align: center;">Niñas: 2 OPPA + 4 COPP* Niños: 2 OEPA + 4 COPP*</p> <p>* RC: 20-25 Gy RTIF; BRP o RP: 20-25 Gy RTIF con sobreimpresión hasta 35 ± 5 Gy sobre tumor residual. EE o EP: sale de protocolo</p>
<p>OPPA: Vincristina: 1,5 mg/m² iv, días 1, 8 y 15; Prednisona: 60 mg/m² oral, en tres dosis, días 1 a 15; Procarbina: 100 mg/m² oral, en dos o tres dosis, días 1 a 15.; Adriamicina: 40 mg/m² iv, días 1 y 15.</p> <p>OEPA: Vincristina: 1,5 mg/m² iv, días 1, 8 y 15; Prednisona: 60 mg/m² oral, en tres dosis, días 1 a 15; Etopósido: 125 mg/m² iv, días 3, 4, 5 y 6; Adriamicina: 40 mg/m² iv, días 1 y 15.</p> <p>COPP: Ciclofosfamida: 500 mg/m² iv días 1 y 8; Vincristina: 1,5 mg/m² iv días 1 y 8; Procarbina: 100 mg/m² oral en dos o tres dosis días 1 al 15; Prednisona: 40 mg/m² oral en tres dosis días 1 al 15.</p> <p>Los ciclos se administran cada 28 días si se cumplen los criterios.</p> <p style="text-align: right;">Estado general satisfactorio Leucocitos > 2000/ml Neutrófilos > 500/ml Plaquetas > 100.000/ml</p>

Respecto al tratamiento radioterápico se tuvieron en cuenta una serie de consideraciones:

- La radioterapia debía iniciarse 2-3 semanas después del último ciclo de quimioterapia.
- Estaría indicado irradiar todas las regiones inicialmente afectas (IFRT). Esto sería válido tanto para las regiones linfáticas como para las extralinfáticas (excepto la médula ósea)
- La irradiación se llevaría a cabo en unidades de megavoltaje (acelerador lineal o en su defecto en Co 60 con distancia foco-piel mayor o igual a 80 cm).
- La dosimetría debía ser individualizada. En los campos extensos sería necesario realizar el cálculo específico de la dosis en los distintos puntos, teniendo en cuenta las distancias respecto a la fuente y los diámetros corporales.
- En todo el volumen blanco la desviación de la dosis debía ser menor del 10 % respecto a la dosis del punto de referencia. Para evitar la sobredosificación debía calcularse el gap de separación (radiogeometría) para la irradiación de áreas contiguas y hacer cálculos específicos para algunos órganos como los pulmones. En caso de sobredosificación se podrían excluir las regiones que hubiesen alcanzado la dosis deseada.
- La irradiación de los pulmones o riñones sólo se realizaría si no se consiguiese la remisión completa en estos órganos tras 2 ciclos de quimioterapia. Ante la desaparición completa de las imágenes tumorales, se prescindiría de la irradiación en estas áreas.
- Indicaciones respecto a las dosis y fraccionamiento de la RT:
 - Afectación inicial de órganos extralinfáticos: la dosis debía ajustarse a la tolerancia de dichos órganos: pulmones, hígado y riñones: 12-15 Gy
 - Ritmo habitual de administración: 1,8 Gy/sesión, 5 veces/semana (9 Gy/semana). En niños muy pequeños y volúmenes extensos se podría disminuir a 1,5 Gy/sesión, 5 veces/semana. En irradiación pulmonar: 1,2-1,5 Gy, en volúmenes grandes se establecería un periodo de descanso entre ambas irradiaciones de 2-4 semanas.
- Volumen a irradiar: se tendrían en cuenta los estudios clínicos y radiológicos realizados al diagnóstico. En caso de irradiación torácica o esplénica, se tendría en cuenta para la planificación el volumen tumoral tras la quimioterapia. Si en una región ganglionar definida la afectación linfática se aproximase más de 1-2 cm al

borde del campo o lo sobrepasase, se variaría el límite para crear un margen de seguridad de aproximadamente 2 cm. La técnica más habitual sería la de dos campos paralelos y opuestos, anterior y posterior. Los campos de irradiación se adaptarían a las zonas anatómicas a tratar, proponiéndose en el protocolo de forma orientativa las siguientes:

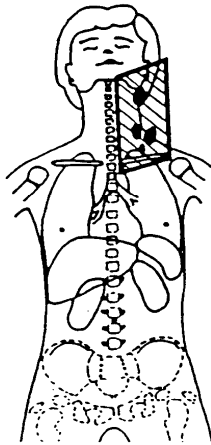


Fig. 4

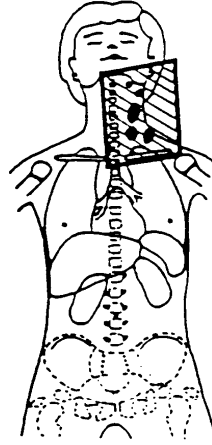


Fig. 5

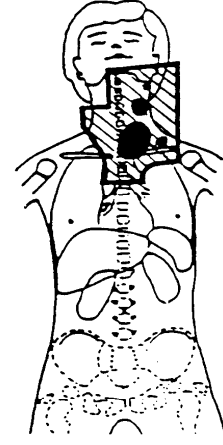


Fig. 6

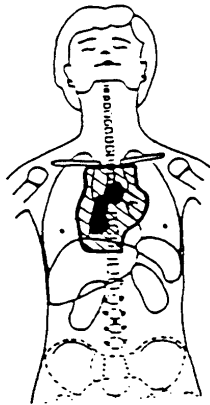


Fig. 7

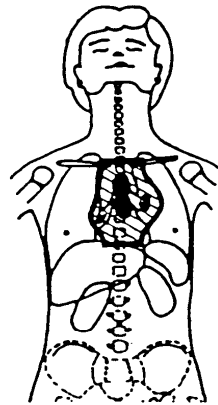


Fig. 8

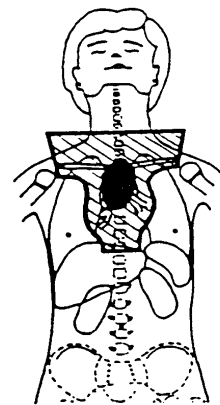


Fig. 9

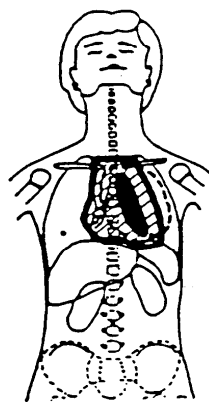


Fig. 10

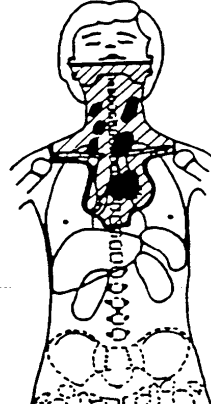


Fig. 11

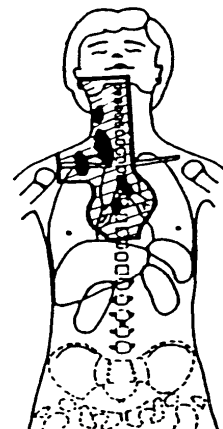


Fig. 12

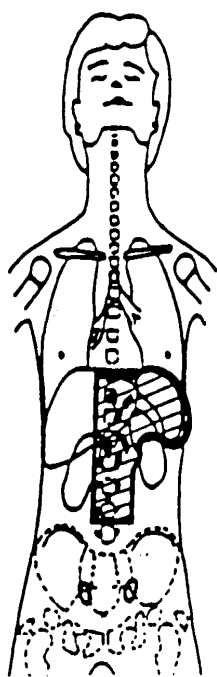


Fig. 13

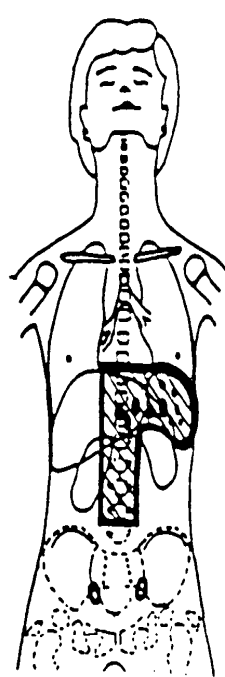


Fig. 14

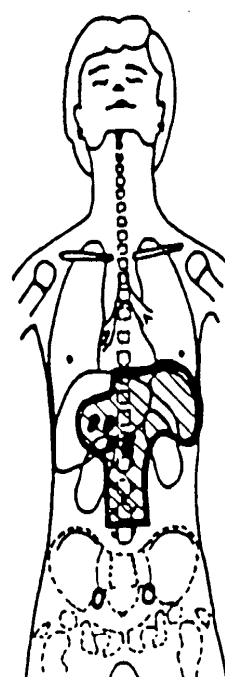


Fig. 15

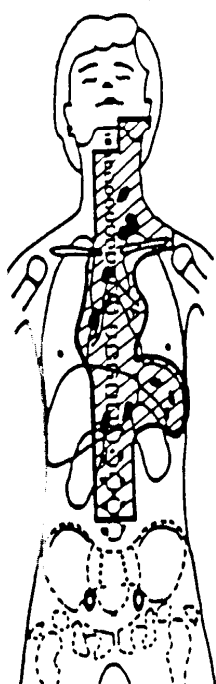


Fig. 16

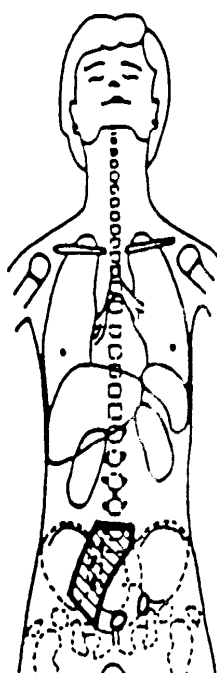


Fig. 17

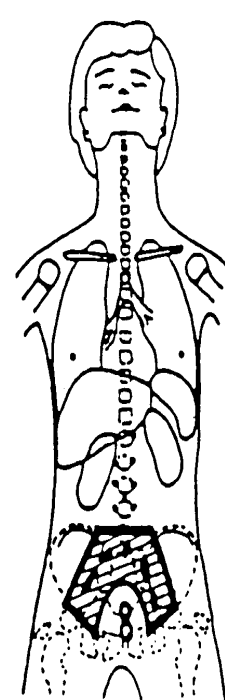


Fig. 18

Para valorar la respuesta al tratamiento se emplearon las siguientes definiciones:

Remisión completa (RC)	Ausencia de manifestaciones clínicas, alteraciones radiológicas u otras evidencias de linfoma Hodgkin. Pueden existir alteraciones secundarias al tratamiento.
-------------------------------	--

Remisión completa no confirmada (RCnC)	Pacientes sin evidencia clínica de enfermedad, en los que persisten imágenes radiológicas no achacables al tratamiento. Deben realizarse controles analíticos, estudios de imagen o estudio anatomopatológico
---	---

Buena remisión parcial (BRP)	Disminución superior al 70% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones. Desaparición de los síntomas B
-------------------------------------	--

Remisión Parcial (RP)	Disminución del 50% de la suma del diámetro mayor de todas las lesiones. Desaparición de los síntomas B
------------------------------	--

Enfermedad estable (EE)	Disminución menor del 50% de la suma del diámetro mayor de todas las lesiones
--------------------------------	---

Enfermedad progresiva (EP)	Aumento de un 25% del tamaño de una lesión, aparición de síntomas B o aparición de nuevas lesiones.
-----------------------------------	---

Se consideró que un paciente tenía enfermedad refractaria cuando no alcanzaba la remisión (BRP, RP, EE o EP) tras completar el tratamiento combinado. Se definió respuesta adecuada precoz a la remisión de la enfermedad (RC o RCnC) tras 4 ciclos de quimioterapia.

En las hojas de recogida de datos se registraron los efectos secundarios atribuibles al tratamiento que aparecían a lo largo del seguimiento, aunque la ausencia de registro de los mismos no era motivo de exclusión del protocolo. Se revisaron la incidencia y características de los efectos secundarios inmediatos y a largo plazo notificados.

Se definió como supervivencia libre de eventos (SLE) el tiempo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la aparición de (lo primero que ocurriese): recidiva, segundo tumor o muerte. Se definió supervivencia global (SG) al tiempo en meses desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o la última fecha de seguimiento.

Respecto a la estadística descriptiva se obtuvieron tablas resumen para todas las variables en función de la variable explicativa principal siguiendo el procedimiento detallado a continuación:

- Variables cualitativas: frecuencias relativas y absolutas.
 - Variables cuantitativas: mediana, media, valores máximo y mínimo, desviación estándar (DS)
 - Variables tiempo: recuento del número de eventos observados y censurados.
- Representación gráfica de la función de probabilidad de supervivencia a 5 y 10 años mediante curvas de Kaplan Meier.

Para buscar la asociación entre variables cualitativas se usaron los test de la Chi-Cuadrado (χ^2), test exacto de Fisher y el test de razón de Verosimilitud o Likelihood Ratio (RV o LR). Para establecer la asociación entre variable cualitativas y cuantitativas se empleó la T de Student. Se utilizó la corrección de Holm para determinar con mayor precisión los valores de significación en el análisis estadístico.

Para el estudio del análisis de supervivencia se excluyeron los pacientes con patrón histológico de deplección linfocítica, dado el escaso número de casos (2 pacientes) y se creó una nueva variable dicotómica en función de la histología: esclerosis nodular/ resto de patrones.

Para realizar el análisis univariable o bivariado se analizó el tiempo de SLE y el tiempo de SG respecto a los distintos factores pronósticos mediante curvas de Kaplan Meier, expresando las diferencias entre las curvas mediante el test de log-rank. Se estudió la SLE y

SG de la muestra global con una ventana temporal de 10 años respecto a los siguientes factores:

- Sexo
- Edad <10 años/ ≥ 10 años
- Presencia de síntomas B
- VSG ≤ 50 / > 50 mm en la 1ª hora
- LDH ≤ 600 U/l/ > 600 U/l
- Linfocitos totales $\leq 600/\text{mm}^3$ / $> 600/\text{mm}^3$
- Presencia de afectación extralinfática
- Presencia de afectación mediastínica
- Presencia de afectación bulky
- Estadificación de la enfermedad (I, II, III, IV)
- Tipo histológico de LH : se establecieron dos categorías
 - Predominio linfocítico/esclerosis nodular/celularidad mixta
 - Esclerosis nodular/resto de patrones histológicos
- Presencia de adenopatía cervical al diagnóstico
- Presencia de adenopatía axilar al diagnóstico
- Presencia de adenopatía inguinal al diagnóstico
- Protocolo terapéutico empleado
- Grupo terapéutico

Se estudió la SLE con una ventana temporal de 10 años para cada estadio en función del protocolo terapéutico empleado, y con una ventana de 5 años en los pacientes incluidos en el protocolo SEOP EH-003, para todos los factores citados previamente y también para el empleo de radioterapia como tratamiento. Sólo se estudió en éste último protocolo, ya que en los 3 primeros la RT formaba parte obligada del tratamiento. No se estudió la SG en este grupo por el escaso número de fallecimientos en esta muestra (5/207; 2,4 %).

Se crearon 4 variables (RT1, RT2/RT3, RT4), que agrupaban a los pacientes en función de diferentes características clínicas, de respuesta al tratamiento y la administración de RT, y se estudió la SLE a 5 años mediante el análisis univariable o bivariado.

Para analizar el poder predictivo independiente de los factores pronósticos (análisis multivariable) se ajustó el modelo de regresión de Cox para analizar el tiempo de SLE¹³³. No se estudió la SG por el escaso número de muertes de la muestra ($n = 21$), y porque un alto porcentaje de éstas ($n = 3$; 14,8 %) fueron secundarias a complicaciones infecciosas y no debidas a la propia enfermedad. Las variables menos significativas en el análisis bivariado se eliminaron del modelo siguiendo el método de selección de variables hacia atrás, utilizando el criterio de información de Akaike (AIC) para comparar modelos.

A partir de los factores con significación estadística obtenidos en el primer modelo de regresión se creó una variable indicadora del número de factores pronóstico para cada paciente. Se calculó la SLE y SG en función de esta variable siguiendo el mismo procedimiento que en el análisis bivariado.

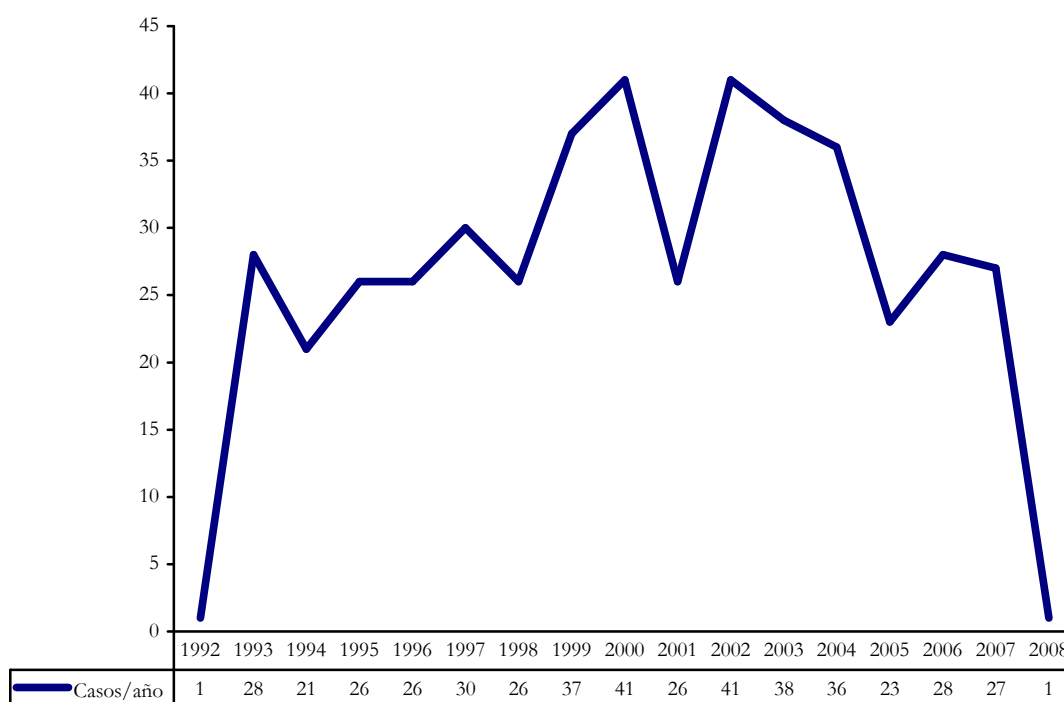
El análisis estadístico se realizó con los software SPSS v15.0 y SAS v9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. Las decisiones estadísticas se han realizado tomando como nivel de significación el valor 0,05.

RESULTADOS:

Características de los pacientes:

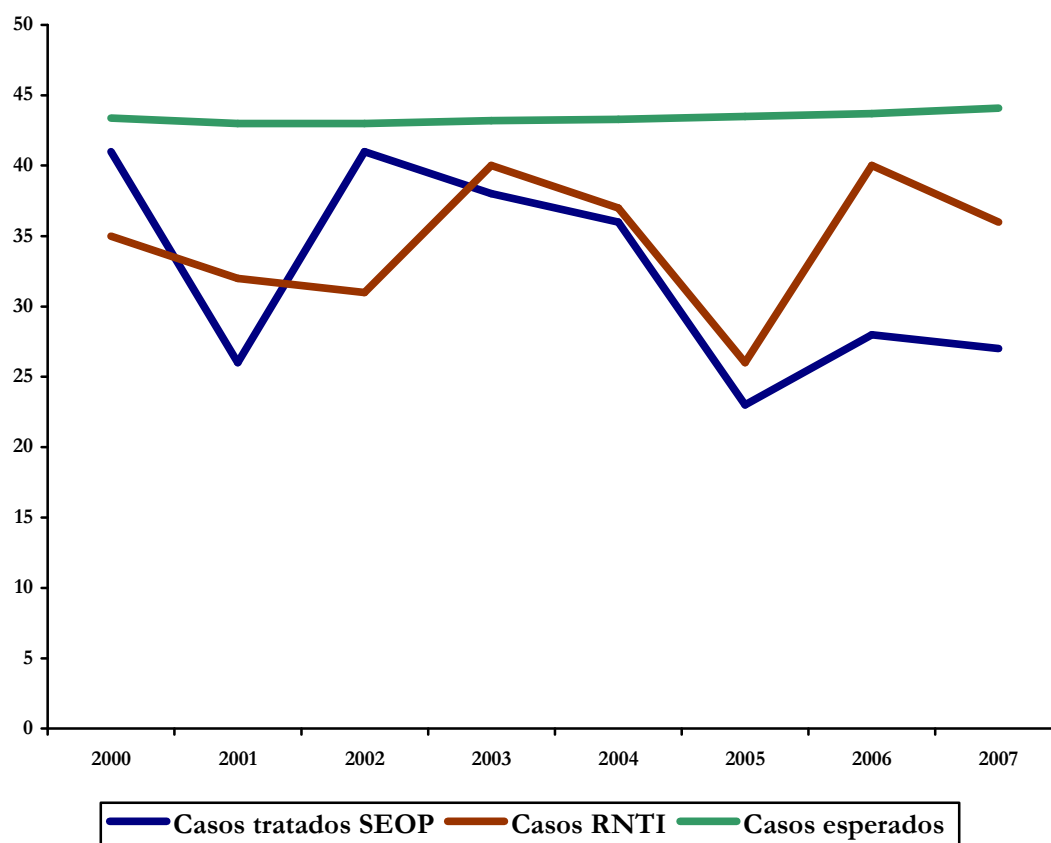
Entre el 11 de noviembre de 1992 y el 19 de febrero de 2008 un total de 456 pacientes con diagnóstico histológico probado de Linfoma Hodgkin primario, diagnosticados y/o tratados en los 36 centros sanitarios citados previamente, fueron incluidos en los diferentes protocolos terapéuticos de la Sociedad de Oncología Pediátrica (SEOP).

Gráfico 4.- Distribución de casos de LH tratados según protocolos SEOP según año de diagnóstico (n = 456)



Según datos del RNTI y el INE, entre los años 2000 y 2007 los casos esperados de LH en la edad pediátrica (0-18 años) en España fueron de 347, y fueron registrados en el RNTI 277 pacientes (80 % de los esperados). En ese mismo intervalo de tiempo recibieron tratamiento según alguno de los protocolos SEOP 260 pacientes diagnosticados de LH (93,8 % de los notificados en el RNTI).

Gráfico 5.- Distribución anual de casos de LH tratados según protocolos SEOP/registrados en RNTI/ esperados según RNTI/INE



De los pacientes registrados un 27,7 % (n= 126) recibieron tratamiento en centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid, seguido de Andalucía (n = 72; 15,7 %) Cataluña (n = 56; 12,2 %), Comunidad Valenciana (n = 44; 9,6 %) y Galicia (n = 39; 8,5 %). La distribución en los diferentes centros participantes y comunidades autónomas se resume en las tablas expuestas a continuación

Gráfico 6.- Casos por Comunidad Autónoma en número absoluto y porcentaje (n = 456)



Tabla 15.- Distribución de los casos por centro hospitalarios (n = 456)

	n	Porcentaje
Hospital Infantil Universitario La Paz	32	7
Hospital Universitario Virgen del Rocío	30	6,6
Hospital Regional Universitario Carlos Haya	27	5,9
Hospital Infantil Universitario 12 de Octubre	26	5,7
Hospital Universitario Infantil Sant Joan de Déu	25	5,5
Hospital Infantil Universitario La Fe	24	5,3
Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús	23	5
Hospital Universitario Infantil Vall d'Hebron	21	4,6
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	20	4,4
Hospital Universitario Materno-Infantil Miguel Servet	18	4
Hospital Infantil Universitario Central de Asturias	15	3,3
Hospital Universitario Madrid-Montepríncipe.	14	3
Hospital Infantil Nuestra Señora de Aránzazu	14	3
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	13	2,9
Hospital Universitario de Cruces	12	2,6
Hospital General Universitario de Alicante	12	2,6
Hospital Virgen de la Salud	10	2,2
Corporació Parc Tauli	10	2,2
Complejo Hospitalario Xeral Cies	10	2,2
Hospital Virgen del Camino	10	2,2
Hospital Universitario Materno-Infantil Son Dureta	9	2
Fundación Jiménez Díaz. Madrid	9	2
Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera	8	1,8
Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria	8	1,8
Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón	8	1,8
Hospital Infantil Universitario Ramón y Cajal	8	1,8
Hospital Clínico Universitario de Valencia	8	1,8
Complejo Hospitalario Torrecárdenas	7	1,5
Hospital Universitario de Canarias	7	1,5
Hospital Materno-Infantil Virgen de las Nieves	6	1,3
Hospital Clínico Universitario San Carlos	6	1,3
Hospital Universitario Virgen de la Macarena	2	0,4
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	1	0,2
Hospital Clínico Universitario de Salamanca	1	0,2
Complejo Hospitalario Xeral Calde	1	0,2
Complejo Hospitalario San Millán- San Pedro	1	0,2

Las características epidemiológicas y clínicas de estos pacientes de forma global y en función del protocolo terapéutico empleado se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 16.- Características de los pacientes incluidos en los diferentes protocolos SEOP

	n	Porcentaje
Sexo	456	
Hombre	278	61
Mujer	178	39
Edad	455	
< 10 años	131	28,7
≥ 10 años	324	71,3
Esplenomegalia	456	
No	423	92,8
Si	33	7,2
Hepatomegalia	456	
No	424	93
Si	32	7
Afectación extralinfática	456	
No	388	85,1
Si	68	14,9
Síntomas B	456	
No	320	70,2
Si	136	29,8
Fiebre recurrente	91	
Pérdida de peso 10 %	68	
Sudoración nocturna	75	
Afectación Bulky	456	
No	290	63,6
Si	166	36,4
Afectación mediastínica	456	
No	175	38,4
Si	281	61,6
Regiones ganglionares afectadas		
Cervical (uni/bilateral)	364	79,8
Axilar (uni/bilateral)	62	13,6
Inguinal (uni/bilateral)	26	5,7
Otra	23	5

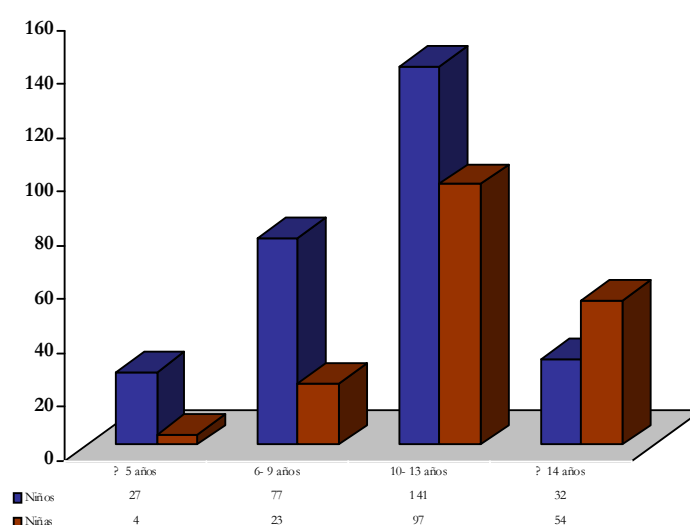
Tabla 17.- Características de los pacientes incluidos en función de los protocolos SEOP EH

	PROTOCOLO SEOP EHNI		PROTOCOLO SEOP EH-2/97		PROTOCOLO SEOP EH-2/99		PROTOCOLO SEOP EH-003	
	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje
Sexo	106		55		44		251	
Hombre	69	65,1	31	56,4	26	59,1	152	60,6
Mujer	37	34,9	24	43,6	18	40,9	99	39,4
Edad	105		55		44		251	
< 10 años	33	31,1	19	34,5	10	22,7	69	27,5
≥ 10 años	72	67,9	36	65,5	34	77,3	182	72,5
Esplenomegalia	106		55		44		251	
No	93	87,7	55	100	43	97,7	232	92,4
Si	13	12,3	0	0	1	2,3	19	7,6
Hepatomegalia	106		55		44		251	
No	94	88,7	53	96,4	40	90,9	237	94,4
Si	12	11,3	2	3,6	4	9,1	14	5,6
Afectación extralinfática	106		55		44		251	
No	86	81,1	43	78,2	34	77,3	225	89,6
Si	20	18,9	12	21,8	10	22,7	26	10,4
Síntomas B	106		55		44		251	
No	71	67	42	76,4	32	72,7	175	69,7
Si	35	33	13	23,6	12	27,3	76	30,3
Afectación Bulky	106		55		44		251	
No	71	67	33	60	23	52,3	163	64,9
Si	35	33	22	40	21	47,7	88	35,1
Afectación mediastínica	106		55		44		251	
No	46	43,4	21	38,2	12	27,3	96	38,2
Si	60	56,6	34	61,8	32	72,7	155	61,8
Regiones ganglionares								
Cervical (uni/bilateral)	88	83	44	80	33	75	199	79,3
Axilar (uni/bilateral)	15	14,2	8	14,5	3	6,8	36	14,3
Inguinal (uni/bilateral)	6	5,7	3	5,5	2	4,5	15	6
Otra	7	6,6	3	5,5	1	2,3	12	4,8

La distribución de de los pacientes en función de las características clínicas y epidemiológicas en los diferentes protocolos terapéuticos fue similar.

La edad media de la muestra fue de 11,3 años (mediana 12,5 años; DS 3,1). La mayoría de los pacientes pertenecían al grupo de varones de edades comprendidas entre 10 y 14 años (n = 141). El sexo masculino fue el más frecuente en los pacientes menores de 14 años (245/369; 66 %), y el femenino en los casos de adolescentes (54/86; 63 %). No se registraron casos en pacientes menores de 1 año.

Gráfico 7.- Número de casos incluidos por grupos de edad y sexo (n = 455)



Se registró el estado funcional según la escala de Lansky en 315 pacientes. Doscientos cincuenta y siete (81,6 %) presentaban al diagnóstico una puntuación de 100, y en el 98,8 % de los casos (n = 311) se registró una puntuación mayor o igual a 50 (media = 95,8; mediana = 100; DS = 11,1).

En la exploración física se objetivó hepatomegalia en un 7 % de los casos (n = 32) y esplenomegalia en 33 pacientes (7,2 %). Un 29,8 % de los pacientes (n = 136) presentaba al menos un síntoma B al diagnóstico, siendo el más frecuente la fiebre recurrente o persistente en el último mes (n = 91). Un 61,6 % de la muestra (n = 281) presentaba afectación mediastínica. Ciento sesenta y seis pacientes (36,3 %) afectación bulky mediastínica y/o ganglionar y el 14,9 % del total de la muestra (n = 68) presentaban afectación extralinfática al diagnóstico. Las características de cada uno de estos grupos se resumen en las tablas expuestas a continuación

Tabla 18.- Características de los pacientes con síntomas B

	SINTOMAS B		NO SINTOMAS B	
	n	Porcentaje	n	Porcentaje
Sexo	136		320	
Hombre	80	58,8	198	61,9
Mujer	56	41,2	122	38,1
Edad	136		319	
< 10 años	29	21,3	102	40
≥ 10 años	107	78,7	217	60
Afectación Bulky	136		320	
No	68	50	222	69,4
Si	68	50	98	30,6
Afectación mediastínica	136		320	
No	20	14,7	155	48,5
Si	116	85,3	165	51,5
Afectación extralinfática	136		320	
No	93	68,4	295	92,2
Si	43	31,6	25	7,8
Histología	130		314	
Predominio linfocítico	7	5,4	72	23
Esclerosis nodular	104	80	174	55,4
Celularidad mixta	16	12,3	67	21,3
Deplección linfocítica	3	2,3	1	0,3
Estadio	136		320	
I	10	7,4	101	31,5
II	46	33,8	152	47,5
III	29	21,3	43	13,4
IV	51	37,5	24	7,6

La presencia de síntomas B fue estadísticamente más frecuente en los pacientes con afectación mediastínica (116/136; 85,2 %; $\chi^2=45,9$; $p < 0,01$), bulky (68/136; 50 %; $p < 0,01$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de síntomas B y la histología (LR=36,18; $p < 0,0001$), siendo más frecuente su presencia en los subtipos deplección linfocítica (3/4; 75%) y esclerosis nodular (104/278; 37%). Estas diferencias también se establecieron entre la presencia de síntomas B y el estadio ($\chi^2=83,07$, $p < 0,0001$), siendo más frecuentes en los estadios III (29/72; 40, 3%) y IV (51/75; 68 %).

Tabla 19.- Características de los pacientes con afectación mediastínica

	A.MEDIASTINICA		NO A.MEDIASTINICA	
	n	Porcentaje	n	Porcentaje
Sexo	281		175	
Hombre	147	52,3	131	74,9
Mujer	134	47,7	44	25,1
Edad	281		174	
< 10 años	53	18,9	78	44,8
≥ 10 años	228	81,1	96	55,2
Síntomas B	281		175	
No	165	58,7	155	88,5
Si	116	41,3	20	11,5
Afectación Bulky	281		175	
No	152	51	138	78,8
Si	129	46	37	21,2
Afectación extralinfática	281		175	
No	222	79	166	94,8
Si	59	21	9	5,2
Histología	272		172	
Predominio linfocítico	8	2,9	71	41,3
Esclerosis nodular	221	81,3	57	33,1
Celularidad mixta	39	14,3	44	25,6
Deplección linfocítica	4	1,5	0	0
Estadío	281		175	
I	8	2,9	103	58,8
II	149	53	49	28
III	59	21	13	7,4
IV	65	23,1	10	5,8

La afectación mediastínica fue estadísticamente más frecuente en los pacientes mayores de 10 años (228/281; 81 %; $\chi^2= 35,3$; $p < 0,01$), con afectación extralinfática (59/281; 20 %; $\chi^2= 21,3$; $p < 0,01$) y bulky (129/281; 46 %; $\chi^2= 28,5$; $p < 0,01$). Se observaron diferencias entre la presencia de masa mediastínica y la histología (LR= 3; $p < 0,0001$), siendo más frecuente su presencia en los subtipos deplección linfocítica (4/4; 100 %) y esclerosis nodular (221/278; 79 %). Estas diferencias también se establecieron entre la presencia de afectación mediastínica y el estadio ($\chi^2=3$; $p < 0,0001$), siendo más frecuente en los estadios avanzados (estadio III 59/72; 82%; estadio IV 65/75; 86,6 %).

Tabla 20.- Características de los pacientes con afectación bulky

	A.BULKY		NO A.BULKY	
	n	Porcentaje	n	Porcentaje
Sexo	166		290	
Hombre	99	59,6	179	61,7
Mujer	67	40,4	111	38,3
Edad	166		289	
< 10 años	48	28,9	83	28,7
≥ 10 años	118	71,1	206	71,3
Síntomas B	166		290	
No	98	59	222	76,5
Si	68	41	68	23,5
Afectación mediastínica	166		290	
No	37	22,3	138	47,5
Si	129	77,7	152	52,5
Afectación extralinfática	166		290	
No	135	81,3	253	87,2
Si	31	18,7	37	12,8
Histología	160		284	
Predominio linfocítico	8	5	71	25
Esclerosis nodular	121	75,7	157	55,2
Celularidad mixta	29	18,1	54	19
Deplección linfocítica	2	1,2	2	0,8
Estadio	166		290	
I	22	13,3	89	30,7
II	80	48,2	118	40,6
III	35	21,1	37	12,8
IV	29	17,4	46	15,9

La gran masa tumoral fue estadísticamente más frecuente en los pacientes con afectación mediastínica (129/166; 78 %; $\chi^2=28,5$; $p < 0,01$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la afectación bulky y la histología (LR= 3; $p < 0,0001$), siendo más frecuente su presencia en los patrones deplección linfocítica (2/4; 50 %) y esclerosis nodular (121/278; 43,5%). Estas diferencias también se establecieron en relación con el estadio ($\chi^2=3$; $p < 0,0003$), siendo más frecuente la afectación bulky en los estadios II (80/198; 40%) y III (35/72; 48,6 %).

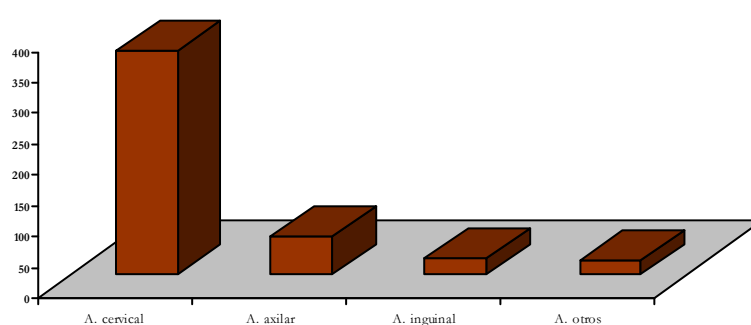
Tabla 21.- Características de los pacientes con afectación extralinfática

	A.EXTRALINFATICA		NO A.EXTRALINFATICA	
	N	Porcentaje	n	Porcentaje
Sexo	68		388	
Hombre	38	55,9	240	61,9
Mujer	30	44,1	148	38,1
Edad	68		387	
< 10 años	13	19,1	118	69,5
≥ 10 años	55	80,9	269	30,5
Síntomas B	68		388	
No	25	36,8	295	76
Si	43	63,2	93	24
Afectación bulky	68		388	
No	37	54,4	253	65,2
Si	31	45,6	135	34,8
Afectación mediastínica	68		388	
No	9	13,2	166	42,8
Si	59	86,8	222	57,2
Histología	65		379	
Predominio linfocítico	5	7,7	74	19,5
Esclerosis nodular	49	75,4	229	60,5
Celularidad mixta	10	15,4	73	19,2
Deplección linfocítica	1	1,5	3	0,8
Estadio	68		388	
I	0	0	111	28,7
II	8	11,8	190	48,9
III	3	4,4	69	17,8
IV	57	83,8	18	4,6

La afectación extralinfática fue estadísticamente más frecuente en los pacientes con síntomas B (43/68; 63,2 %; $\chi^2=42,6$; $p < 0,01$) afectación mediastínica (59/68; 87 %; $\chi^2=21,3$; $p < 0,01$), patrón histológico deplección linfocítica (1/4; 25%; LR: 3; $p = 0,04$) y estadio IV (57/75; 76 %; $\chi^2=3$; $p < 0,001$).

Trescientos noventa y siete pacientes (87 %) presentaban en la exploración física inicial al menos alguna región ganglionar afectada por el linfoma Hodgkin, siendo la localización más frecuente la cervical (n = 364), seguido de la axilar (n = 62) e inguinal (n = 26). La afectación extraganglionar supradiaphragmática (cervical y/o axilar) se registró en 371 pacientes (309 sólo cervical, 62 sólo axilar, 55 cervical y axilar)

Gráfico 8.- Distribución de los pacientes en función de las regiones ganglionares afectas por LH en la exploración física inicial (n= 397)



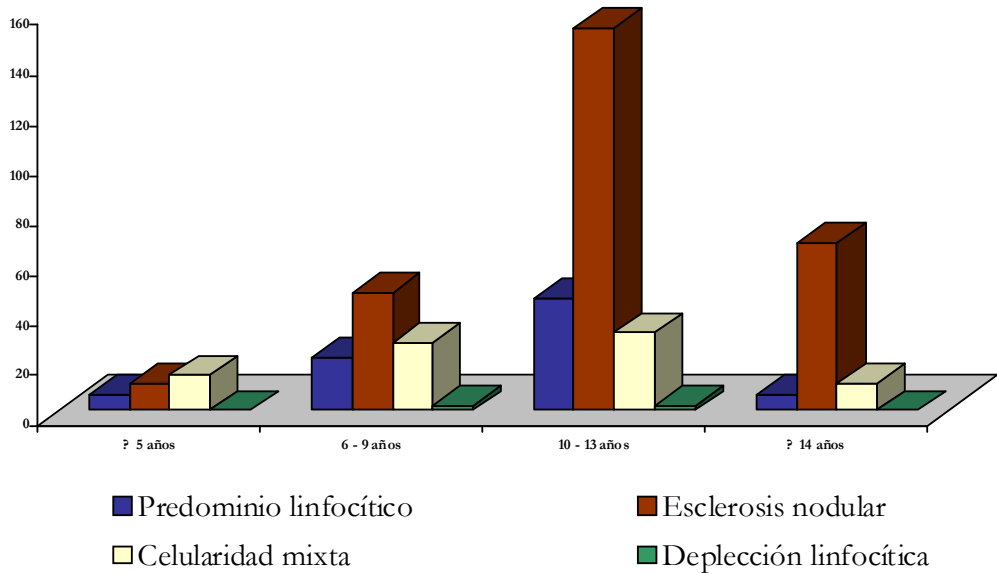
Se obtuvo el diagnóstico histológico de linfoma Hodgkin en todos los pacientes incluidos en los protocolos de la SEOP, pero en 12 de ellos (2,6 %) no se pudo establecer un subtipo histológico definitivo. En los 444 pacientes en los que sí se determinó el subtipo histológico el más frecuente fue el de esclerosis nodular (n = 278; 62,6 %), seguido de celularidad mixta, predominio linfocítico y por último deplección linfocítica.

Tabla 22.- Clasificación histológica de los pacientes (n = 456)

	Casos	%	% válido
Linfoma Hodgkin (no subtipo histológico)	12	2,6	
Predominio linfocítico	79	17,3	17,8
Esclerosis nodular	278	61	62,6
Celularidad mixta	83	18,2	18,7
Deplección linfocítica	4	0,9	0,9

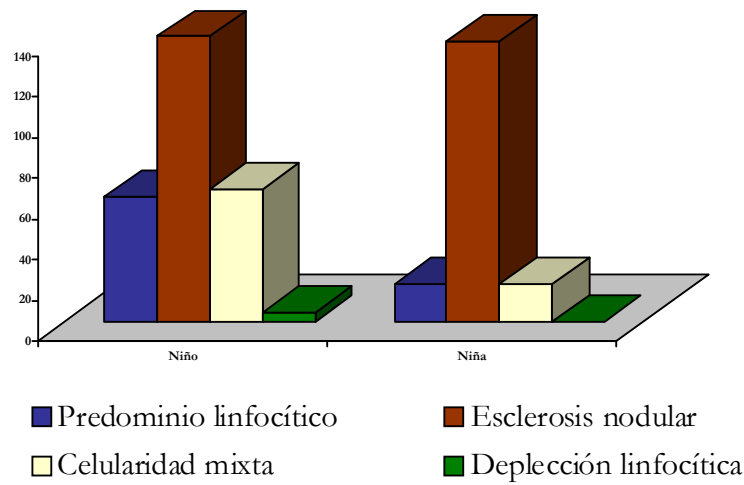
El subtipo esclerosis nodular fue más común en ambos sexos (niños 140, niñas 138), en los pacientes entre 5 y 18 años (267/412; 64 %) y en cada uno de los protocolos terapéuticos (SEOP EHNI 59 pacientes; 55,7 %; SEOP EH-2/97 36 pacientes; 66,7 %; SEOP EH-2/99 31 pacientes; 72,1 %; SEOP EH-003 152 pacientes; 63,1 %). En los pacientes menores de 5 años el subtipo histológico más frecuente fue el de celularidad mixta, siendo esta asociación entre edad y subtipo histológico estadísticamente significativa (LR = 9; $p < 0,001$; 14/31; 16,8%). Con respecto a la distribución de los subtipos histológicos por sexo se encontró una asociación significativa (LR = 3; $p < 0,001$) entre todos ellos y el sexo masculino, siendo este porcentaje significativamente más elevado en los subtipos depleción linfocítica (4/4; 100 %) y celularidad mixta (65/83; 78,3 %)

Gráfico 9.- Distribución de los subtipos histológicos de LH por grupos de edad (n = 443)



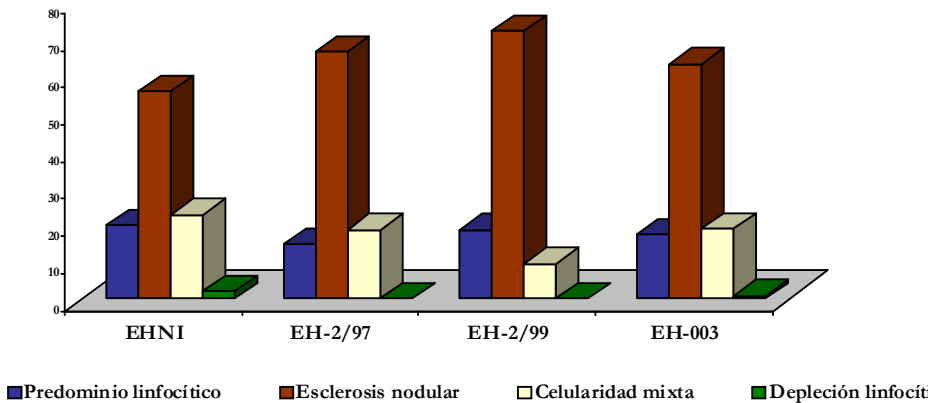
	≤5 años	6-9 años	10-13 años	≥14 años	Total
Predominio linfocítico	6 7,69 %	21 26,92 %	45 57,69 %	6 7,69 %	78
Esclerosis nodular	11 3,96 %	47 16,91 %	153 55,04 %	67 24,10 %	278
Celularidad mixta	14 16,87 %	27 32,53 %	31 37,35 %	11 13,25 %	83
Deplección linfocítica	0	2 50 %	2 50 %	0	4
Total	31	97	231	84	443

Gráfico 10.- Distribución de los subtipos histológicos de LH por sexo (n = 444)



	Mujer	Hombre	Total
Predominio linfocítico	18 22,78 %	61 77,22 %	79
Esclerosis nodular	138 49,64 %	140 50,36%	278
Celularidad mixta	18 21,69 %	65 78,31 %	83
Deplección linfocítica	0	4 100%	4
Total	174	270	444

Gráfico 11.- Porcentaje de pacientes en función de la histología en cada protocolo terapéutico (n = 444).



Se recogieron parámetros analíticos sanguíneos hematológicos y bioquímicos al diagnóstico, cuyos resultados se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 23.- Parámetros analíticos recogidos

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Linfocitos totales /mm ³	447	193	21300	2508	2116
VSG	437	1	150	37	35,8
FA	433	25	1911	328,1	201,2
LDH	442	108	2454	446	230

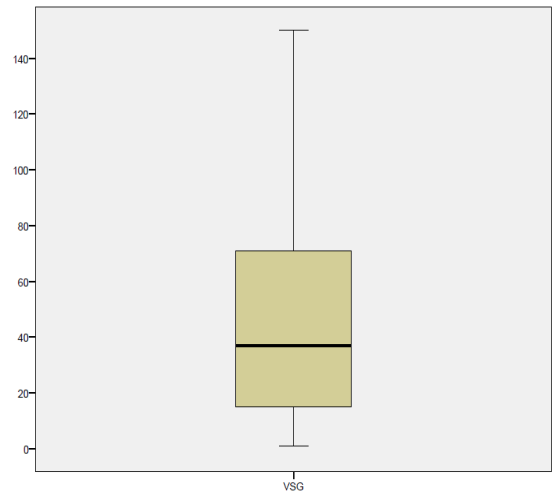
Se compararon las cifras medias de los parámetros analíticos VSG, LDH y linfocitos totales en función de la edad, sexo, presencia de síntomas B, afectación mediastínica, bulky y extralinfática.

Se obtuvo el valor de la VSG en 437 pacientes (95,8 % de la muestra), siendo en 173 casos mayor de 50 mm en la primera hora. Las cifras de VSG fueron significativamente más elevadas en los pacientes con afectación mediastínica (56,84 vs 28,82 p < 0,01) bulky (56,68 vs 40,49 p < 0,01) y extralinfática. (65,71 vs 43,30 p < 0,01)

Tabla 24.- Distribución de los pacientes según cifras de VSG (n = 437)

	Casos	%	% válido
VSG ≤ 50 mm en la 1 hora	264	57,9	60,4
VSG > 50 mm en la 1 hora	173	37,9	39,6

Gráfico 12.- Distribución de las cifras de VSG (n = 437)

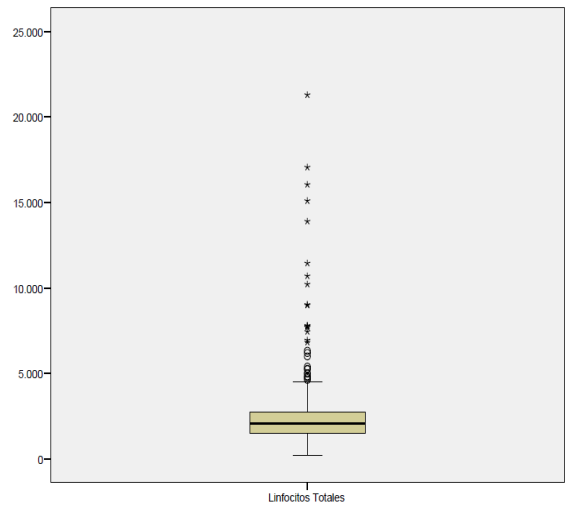


Las cifras de linfocitos totales se registraron en 447 pacientes (98 % de la muestra), siendo mayor de $600/\text{mm}^3$ en 436. Las cifras de linfocitos fueron más bajas en los pacientes con afectación mediastínica (2465,14 vs 2578,73 $p = 0,5$), bulky (2461,45 vs 2536,17 $p = 0,7$), y extralinfática (2346 vs 2536,75 $p = 0,5$), aunque sin significación estadística.

Tabla 25.- Distribución de los pacientes según cifras de linfocitos (n = 447)

	Casos	%	% válido
Linfocitos totales $\leq 600 \text{ mm}^3$	11	2,4	2,5
Linfocitos totales $> 600 \text{ mm}^3$	436	95,6	97,5

Gráfico 13.- Distribución de las cifras de linfocitos totales (n = 437)

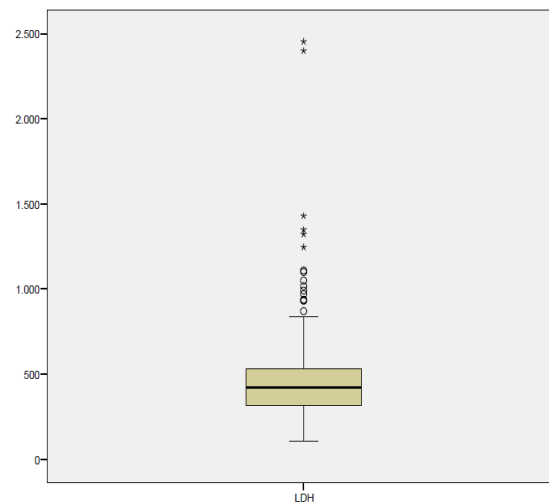


La LDH se recogió en 442 pacientes (92,8 %), siendo mayor de 600 U/l en el 13 % de los casos (n = 57). Se obtuvieron cifras más elevadas de LDH en el grupo de afectación mediastínica (456,30 vs 429,40; p = 0,4), bulky (488,63 vs 422,06; p = 0,4), y extralinfática (464,77 vs 442,84; p = 0,4), sin alcanzar tampoco la significación estadística.

Tabla 26.- Distribución de los pacientes según cifras de LDH (n = 442)

	Casos	%	% válido
LDH ≤ 600 U/l	385	84,4	87,1
LDH > 600 U/l	57	12,5	12,9

Gráfico 14.- Distribución de las cifras de LDH (n = 442)



Se compararon estos mismos parámetros analíticos entre dos grupos, enfermedad localizada (estadios I y II) y enfermedad avanzada (estadios III y IV). Las cifras de VSG fueron significativamente más altas en el grupo de enfermedad avanzada. La LDH fue más alta y los linfocitos totales más bajos en este mismo grupo, aunque sin alcanzar significación estadística. Se realizó el mismo estudio en función de la histología (grupo esclerosis nodular vs resto de patrones histológicos), con resultados similares, que se resumen en las siguientes tablas:

Tablas 27.- Valores analíticos en función del estadio

	n	Media	DS	p
Linfocitos totales				
Estadio I/II	304	2611,47	2207,99	0,1
Estadio III/IV	143	2289,89	1896,72	
VSG				
Estadio I/II	294	36,94	32,32	< 0,0001
Estadio III/IV	143	66,01	34,85	
LDH				
Estadio I/II	298	438,95	218,48	0,3
Estadio III/IV	144	460,64	253,76	

Tablas 28.- Valores analíticos en función del subtipos histológico

	n	Media	DS	p
Linfocitos totales				
Esclerosis nodular	271	2453,28	2202,50	0,3
Resto de patrones	164	2636,59	2038,02	
VSG				
Esclerosis nodular	271	52,71	35,11	< 0,0001
Resto de patrones	158	34,69	33,99	
LDH				
Esclerosis nodular	270	445,55	197,61	0,8
Resto de patrones	161	449,83	280,32	

Los datos recogidos sobre los resultados de las pruebas utilizadas para la estadificación de los pacientes fueron: radiografía de tórax en 444 casos (97,4%), ecografía abdominal en 414 (90,8 %), TAC torácico en 452 (99,1 %) TAC abdominal en 430 (94,3 %), aspirado y/o biopsia de médula ósea en 273 (59,9 %), Gammagrafía ósea con Tecnecio 99 en 192 (42,1 %) y Gammagrafía con Galio 67 en 294 (64,5 %).

Tabla 29.- resultados de las pruebas de estadificación realizadas

	n	%	% válido
Rx tórax	444	97,4	100
Normal	181	39,7	40,8
Patológica	263	57,7	59,2
TAC tórax	452	99,1	100
Normal	148	32,5	32,7
Patológico	304	66,7	67,3
Ecografía abdominal	414	90,8	100
Normal	318	69,7	76,8
Patológica	96	21,1	23,2
TAC abdominal	430	94,3	100
Normal	314	68,9	73
Patológica	116	25,4	27
Gammagrafía ósea Tc 99	192	42,1	100
Normal	162	37,1	88
Patológica	23	5	12
Gammagrafía Galio 67	294	64,5	100
Normal	70	15,4	23,8
Patológica	224	49,1	76,2
Médula ósea	273	59,9	100
Normal	262	57,5	96
Patológica	11	2,4	4

La gammagrafía con Galio se realizó mayoritariamente ($n = 200$, 68 %) en los pacientes incluidos en el último protocolo de la SEOP, el EH-003. Resultó alterada en el 76,2% de los pacientes en los que se realizó, seguida del TAC torácico (alteraciones en un 67,3 % de los realizados) y la radiografía de tórax (59,2 % de las radiografías realizadas).

El estadio de Ann Arbor más frecuentemente registrado fue el II ($n = 198$; 43,4 %), de forma global y también en tres de los cuatro protocolos de la SEOP (EHNI 35 pacientes, 33 %; EH-2/97 25 pacientes, 45,5 %; EH-2/99 24 pacientes, 55,4 %; EH-003 114 pacientes, 45,4 %).

Tabla 30.- Distribución de los casos en función del estadio ($n = 456$)

	Casos	Porcentaje
Estadio I	111	24,3
Estadio II	198	43,4
Estadio III	72	15,8
Estadio IV	75	16,4
	456	100

Gráfico 15.- Porcentaje de pacientes en función del estadio por protocolo terapéutico

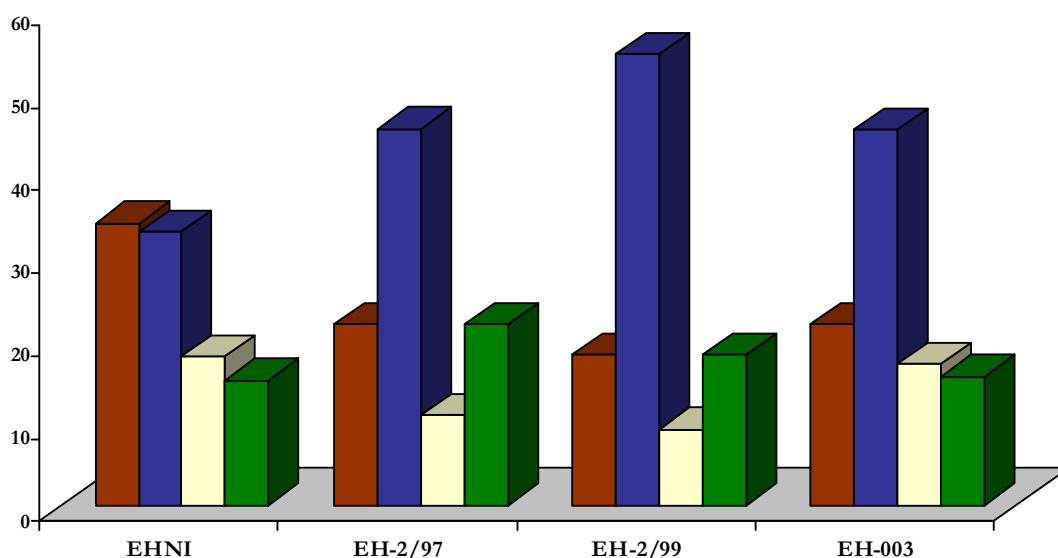


Tabla 31.- Características de los pacientes en función del estadio

	ESTADIO I		ESTADIO II		ESTADIO III		ESTADIO IV	
	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje
Sexo	111		198		72		75	
Hombre	83	74,8	102	51,5	49	68,1	44	58,7
Mujer	28	25,2	96	48,5	23	31,9	33	41,3
Edad	110		198		72		75	
< 10 años	53	48,2	32	21,2	22	30,6	14	18,7
≥ 10 años	57	51,8	166	78,8	50	69,4	61	81,3
Síntomas B	111		198		72		75	
No	101	91	152	76,8	43	59,7	24	32
Si	10	9	46	23,2	29	40,3	51	68
Afectación bulky	111		198		72		75	
No	89	80,2	118	59,6	37	51,4	46	61,3
Si	22	19,8	80	40,4	35	48,6	29	38,7
Afectación mediastínica	111		198		72		75	
No	103	92,8	49	24,7	13	18,1	10	13,3
Si	8	7,2	149	75,3	59	81,9	65	86,7
Afectación extralinfático	111		198		72		75	
No	111	100	190	96	69	95,8	18	24
Si	0	0	8	4	3	4,2	57	76
Histología	111		194		68		71	
Predominio linfocítico	51	46	17	8,8	6	8,8	5	7,1
Esclerosis nodular	37	33,3	148	76,3	40	58,8	53	74,6
Celularidad mixta	23	20,7	28	14,4	20	29,4	12	16,9
Deplección linfocítica	0	0	1	0,5	2	3	1	1,4

Se estudió la asociación entre el estadio y diferentes variables (edad, sexo, presencia de síntomas B, afectación mediastínica, bulky y extralinfática), encontrándose que fue significativamente más frecuente la asociación entre los estadios III/IV y los síntomas B ($\chi^2=83,07$, $p < 0,0001$) y la afectación mediastínica ($\chi^2=186$, $p < 0,0001$)

Tablas 32 y 33.- Asociaciones entre estadios/síntomas B y estadios/afectación mediastínica

Estadio	Síntomas B			p
	No	Si	Total	
I	101 90,99 %	10 9,01 %	111	< 0,0001
II	152 76,77 %	46 23,23 %	198	
III	43 59,72 %	29 40,28 %	72	
IV	24 32 %	51 68 %	75	
Total	320	136	456	

Estadio	Afectación mediastínica			p
	No	Si	Total	
I	103 92,79 %	8 7,21 %	111	< 0,0001
II	49 24,75 %	149 75,25 %	198	
III	13 18,06 %	59 81,94 %	72	
IV	10 13,33 %	65 86,67 %	75	
Total	175	281	456	

El estadio IV se asoció también con una frecuencia estadísticamente más elevada de afectación extralinfática (57/75; 76 %; $\chi^2=265$; $p < 0,0001$) y edad igual o mayor a 10 años (61/75; 81,3 %; $\chi^2= 29,5$; $p < 0,0001$) Respecto a la histología, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el estadio I y el subtipo predominio linfocítico (51/79; 64,5 %; LR = 80,5; $p < 0,0001$)

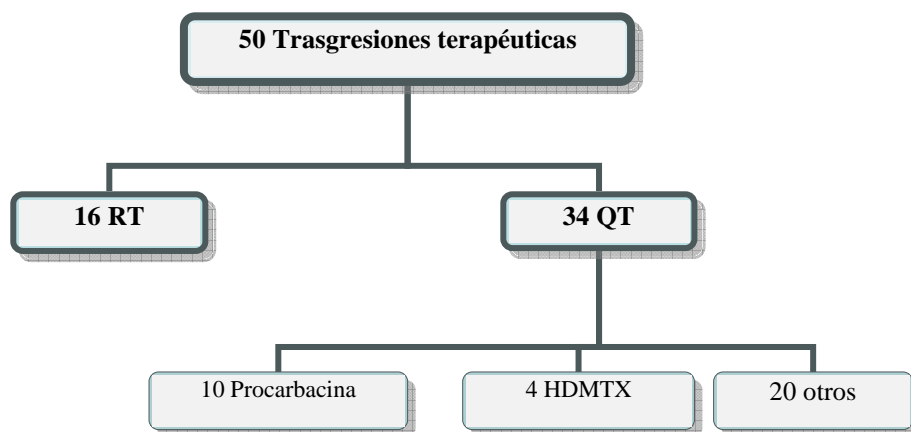
El número de pacientes inicialmente incluidos en cada uno de los protocolos fue: 106 pacientes en el protocolo SEOP EHNI, 55 en el protocolo SEOP EH-2/97, 44 pacientes en el protocolo SEOP EH-2/99 y 251 en el protocolo SEOP EH-003.

Ochenta pacientes (17,5 %) de los 456 inicialmente incluidos se excluyeron de los diferentes protocolos por los siguientes motivos: falta de datos ($n = 7$, 8,7%), trasgresiones mayores del tratamiento ($n = 50$; 62,5 %), y no realización de las pruebas diagnósticas básicas para una adecuada estadificación ($n = 23$; 28,7 %).

Dentro los pacientes excluidos por trasgresiones terapéuticas, el 68 % ($n = 34$) recibieron pautas de quimioterapia diferentes a las establecidas por los protocolos. En 10 pacientes se suspendió la Procarbina por episodios de hipersensibilidad secundaria a su administración. En 4 pacientes se modificó la pauta de tratamiento tras evidenciarse toxicidad renal secundaria a la administración de Metotrexate a altas dosis (HDMTX).

En el 32 % restante de los pacientes excluidos por trasgresiones en el tratamiento (n = 16) se modificó la pauta o dosis de administración de la radioterapia.

Gráfico 16.- Distribución de los casos excluidos por trasgresiones terapéuticas (n = 50)



En los casos excluidos por falta de pruebas de estadificación básica, la prueba más frecuentemente no realizada fue el TAC abdominal (n = 22, 95,6%)

Tabla 34.- Distribución de los casos en los protocolos terapéuticos SEOP

	C. iniciales	C. excluidos	C. finales	%
EHNI	106	20	86	22,9
EH-2/97	55	11	44	11,7
EH-2/99	44	5	39	10,4
EH-003	251	44	207	55
Total	456	80	376	100

Tabla 35.- Características de los pacientes finalmente incluidos

	n	Porcentaje
Sexo	376	
Hombre	228	60,6
Mujer	148	39,4
Edad	375	
< 10 años	110	29,3
≥ 10 años	265	70,7
Afectación extralinfática	376	
No	315	83,8
Si	61	16,2
Síntomas B	376	
No	267	71
Si	109	29
Afectación Bulky	376	
No	240	63,8
Si	136	36,2
Afectación mediastínica	376	
No	147	39,1
Si	229	60,9
VSG	361	
≤ 50 mm en 1 hora	220	60,9
> 50 mm en 1 hora	141	39,1
LDH	365	
≤ 600 U/l	320	87,7
> 600 U/l	45	12,3
Linfocitos totales	369	
≤ 600/mm ³	11	3
> 600/mm ³	358	97
Regiones ganglionares afectadas		
Cervical (uni/bilateral)	293	78
Axilar (uni/bilateral)	51	13,6
Inguinal (uni/bilateral)	21	5,6
Histología	365	
Predominio linfocítico	68	18,6
Esclerosis nodular	232	63,6
Celularidad mixta	63	17,3
Deplección linfocítica	2	0,5
Estadio	376	
I	92	24,5
II	164	43,6
III	57	15,2
IV	63	16,7

Tratamiento, seguimiento y análisis de supervivencia:

Resultados de todos los pacientes

La distribución según los grupos terapéuticos en cada protocolo viene reflejada en la tabla siguiente:

Tabla 36.- Distribución de los pacientes en cada grupo terapéutico por protocolo

	PROTOCOLO SEOP EHNI		PROTOCOLO SEOP EH-2/97		PROTOCOLO SEOP EH-2/99		PROTOCOLO SEOP EH-003	
	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje
Grupo 1	36	41,9	12	27,3	9	23,1	39	18,8
Grupo 2	50	58,1	20	45,4	23	59	121	58,5
Grupo 3	-	-	12	27,3	7	17,9	47	22,7

En todos los protocolos terapéuticos el grupo 2 fue el que aglutinó a un mayor número de pacientes (EHNI 58,1 %, n = 50; EH-2/97 45,4 %, n = 20; EH-2/99 59 %, n = 23; EH-003 58,1%, n = 121)

Recibieron radioterapia 252 pacientes (67 % del total). De los 169 pacientes incluidos en los protocolos SEOP EHNI, SEOP EH-2/97, SEOP EH-2/99 recibieron tratamiento radioterápico todos salvo 4 que fallecieron antes de ser irradiados. El resto de los pacientes irradiados se incluyeron dentro del protocolo SEOP EH-003 (n = 87). Ciento veinticuatro niños no se irradiaron (33 %), los 4 citados previamente, incluidos en los 3 primeros protocolos, y el resto (n = 120; 32 %) dentro del protocolo SEOP-003.

Dentro de los que recibieron tratamiento radioterápico se notificó la dosis de RT en 237 casos (95 %), con una dosis media de 26,52 Gy (IC 95 % (25,72 – 27,32); DS 6,23). Sesenta y cinco pacientes recibieron una dosis de radioterapia tumorocida (≥ 30 Gy), siendo la dosis máxima recibida de 42 Gy. Se registró un retraso en la administración de RT en 17 casos, con un retraso medio de 9,18 días (IC 95 % (5,10 – 13,25); DS 7,9).

Trescientos sesenta pacientes (95,7 %) alcanzaron la remisión completa tras finalizar el tratamiento. Doscientos nueve (55, 5%) alcanzaron la remisión tras 2 ciclos de quimioterapia y 286 pacientes (76 %) tras 4 ciclos.

Un 2,7 % de los pacientes de la muestra ($n = 10$) fueron refractarios al tratamiento quimioterápico y radioterápico inicial, precisando intensificar el tratamiento para intentar alcanzar la remisión, que se consiguió en el 50 % de los casos ($n = 5$)

Tabla 37.- Características de los pacientes con enfermedad refractaria

	n
Sexo	10
Hombre	5
Mujer	5
Edad	10
< 10 años	1
≥ 10 años	9
Síntomas B	10
No	3
Si	7
Afectación Bulky	10
No	2
Si	8
Afectación mediastínica	10
No	1
Si	9
Afectación extralinfática	10
No	6
Si	4
Histología	10
Predominio linfocítico	1
Esclerosis nodular	8
Celularidad mixta	1
Deplección linfocítica	0
Estadío	10
I	0
II	4
III	3
IV	3
Protocolo	10
SEOP EHNI	2
SEOP EH-2/97	3
SEOP EH-2/99	0
SEOP EH-003	5

Un 14,7 % ($n = 53$) de los pacientes que alcanzaron la remisión recidivaron a lo largo del seguimiento.

Tabla 38 y 39.- Características de los pacientes recidivados

	n
Sexo	53
Hombre	30
Mujer	23
Edad	53
< 10 años	18
≥ 10 años	35
Síntomas B	53
No	33
Si	20
Afectación Bulky	53
No	28
Si	25
Afectación mediastínica	53
No	11
Si	42
Afectación extralinfática	53
No	40
Si	13
Histología	53
Predominio linfocítico	5
Esclerosis nodular	39
Celularidad mixta	9
Deplección linfocítica	0
Estadio	53
I	5
II	25
III	12
IV	11
Protocolo	53
SEOP EHNI	14
SEOP EH-2/9	9
SEOP EH-2/99	4
SEOP EH-003	26
Grupo terapéutico	53
Uno	4
Dos	42
Tres	7
Radioterapia	49
No	14
Si	35

	n	Mínimo	Máximo	Media (95 % IC)	Mediana	DS
Edad	53	5	16	10,7 (9,9-11,5)	11	2,9
Performance	34	50	100	92,3 (87,8-96,82)	100	12,8
VSG	52	1	125	57,2 (47,5 -66,9)	58,5	34,7
LDH	51	132	1246	455,7 (398,9-512,5)	428	201,9
FA	49	69	627	259,98 (223,5-296,4)	250	127
Linf. totales	52	220	5400	2019,4 (1742,4-2296,4)	1868	994,9
Dosis RT	34	18	40	27,30 (24,84-29,75)	26	7,03

La respuesta precoz (tras 4 ciclos de quimioterapia) en los 53 pacientes que recidivaron fue la siguiente: 21 (40 %) alcanzaron la remisión y 32 pacientes (60 %) no lo hicieron.

El 71,4 % (n = 35) de los pacientes que recidivaron recibieron RT como tratamiento el LH. La recidiva en éstos apareció en zonas previamente irradiadas en un 51,4 % de los casos (n = 18).

El porcentaje más alto de recidivas en función de los casos tratados se registró dentro del protocolo terapéutico EH-2/97 (n = 9, 23 %), seguido de EHNI (n = 14, 17 %), protocolo EH-003 (n= 26, 13 %) y EH-2/99 (n = 4, 10,2 %)

El tiempo medio de recidiva fue de 26,2 meses (IC 95 % (20,74 - 31,71); Mediana 17,70; DS 19,90) de manera global. Por protocolos el tiempo medio de recidiva fue de 32,31; 23,70; 14,2 y 25,67 meses respectivamente, por orden cronológico

Gráfico 17.- Distribución de los casos en función del tiempo de recidiva en meses (n = 53)

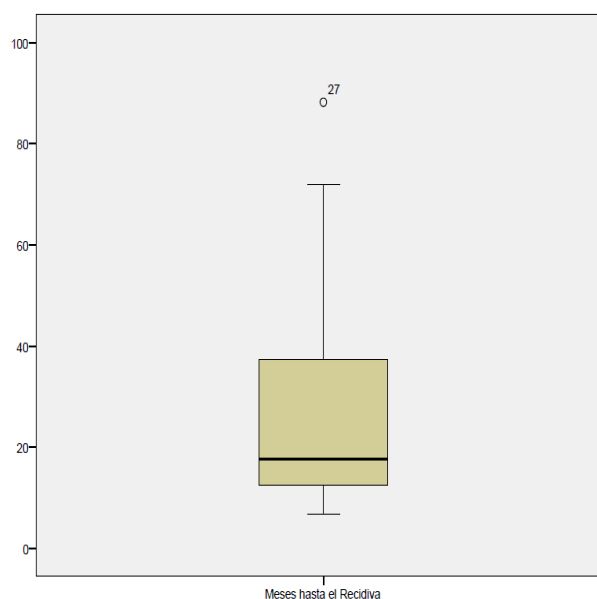


Gráfico 18.- Distribución de los casos en función del tiempo de recidiva en meses por protocolo (n = 53)

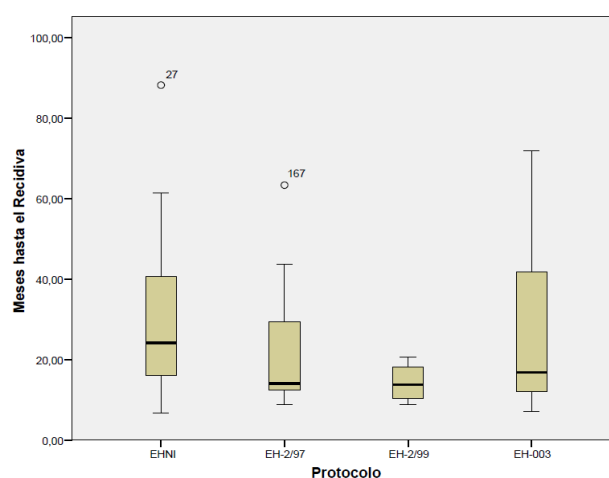


Tabla 40.- Tiempos de recidiva en meses en función del protocolo terapéutico

	n	Mínimo	Máximo	Media (95 % IC)	Mediana	DS
EHNI	14	6,67	88,25	32,31 (18,83-45,79)	24,16	23,34
EH-2/97	9	8,90	63,41	23,70 (9,41-37,99)	14,09	18,59
EH-2/99	4	8,90	20,67	14,20 (6,15 -22,34)	13,71	5,08
EH-003	26	7,06	71,85	25,67 (17,79-33,55)	16,80	19,50

El 79,2 % de los pacientes que recidivaron (n = 42) alcanzaron nuevamente la remisión completa tras el nuevo tratamiento.

Se registró un caso de segundo tumor en la población a estudio. Se trataba de un paciente varón con un estadio IVA al diagnóstico, tratado con quimioterapia y radioterapia a altas dosis (36 Gy) del área cervical, incluido en el protocolo SEOP EHNI, que después de alcanzar la segunda remisión completa tras recidivar en una zona no irradiada previamente, fue diagnosticado de carcinoma papilar de tiroides a los 110 meses del diagnóstico de linfoma Hodgkin.

A lo largo del seguimiento se registraron 21 muertes (5,5 % de la población a estudio). Cuatro pacientes fallecieron en los primeros 45 días desde el inicio del tratamiento quimioterápico (2 por shock séptico, 1 por hepatitis fulminante no filiada y uno por progresión de enfermedad). El resto de las muertes se debieron a progresión más tardía de la enfermedad (n = 5) o a recidiva (n = 12).

Tabla 41 y 42.- Características de los pacientes fallecidos

	n
Sexo	21
Hombre	11
Mujer	10
Edad	21
< 10 años	5
≥ 10 años	16
Síntomas B	21
No	8
Si	13
Afectación Bulky	21
No	7
Si	14
Afectación mediastínica	21
No	3
Si	18
Afectación extralinfática	21
No	10
Si	11
Histología	21
Predominio linfocítico	1
Esclerosis nodular	20
Celularidad mixta	0
Deplección linfocítica	0
Estadio	21
I	1
II	8
III	1
IV	11
Protocolo	21
SEOP EHNI	6
SEOP EH-2/9	7
SEOP EH-2/99	3
SEOP EH-003	5
Grupo terapéutico	21
Uno	2
Dos	12
Tres	7
Radioterapia	15
No	5
Si	10

	n	Mínimo	Máximo	Media (95 % IC)	Mediana	DS
Edad	21	3	14	11,23 (9,89-12,58)	13	2,94
Performance	14	20	100	72,88 (57,10-88,62)	80	27,29
VSG	21	1	125	62,81 (45,43 -80,19)	65	38,18
LDH	21	135	705	407,10 (345,13-469,06)	428	136,13
FA	20	80	792	275,65 (203,82-347,48)	254	153,48
Linf. totales	21	438	13900	2186,9 (912,4-3461,42)	1600	2799,93
Dosis RT	9	18	40	27,91 (21,96-33,83)	28,80	7,70

La respuesta precoz (tras 4 ciclos de quimioterapia) en los 21 pacientes que posteriormente fallecieron fue la siguiente: 5 (24 %) alcanzaron la remisión y 16 pacientes (76 %) no lo hicieron.

El porcentaje de muertes en función de los pacientes tratados en cada protocolo fue el siguiente, en orden descendente: protocolo terapéutico SEOP EH-2/97 (n = 7; 16 %), SEOP EH-2/99 (n = 3; 7,6 %), SEOP EHNI (n = 6; 7 %) y SEOP EH-003 (n = 5; 2,4 %)

El tiempo medio hasta el fallecimiento fue de 27,33 meses (IC 95 % (18,43 - 36,23); Mediana 28,05; DS 19,54) de manera global. Por protocolos el tiempo medio hasta el fallecimiento fue de 19,74; 34,45; 25,67 y 27,47 meses respectivamente.

Gráfico 19.- Distribución de casos en función del tiempo hasta la muerte en meses (n = 21)

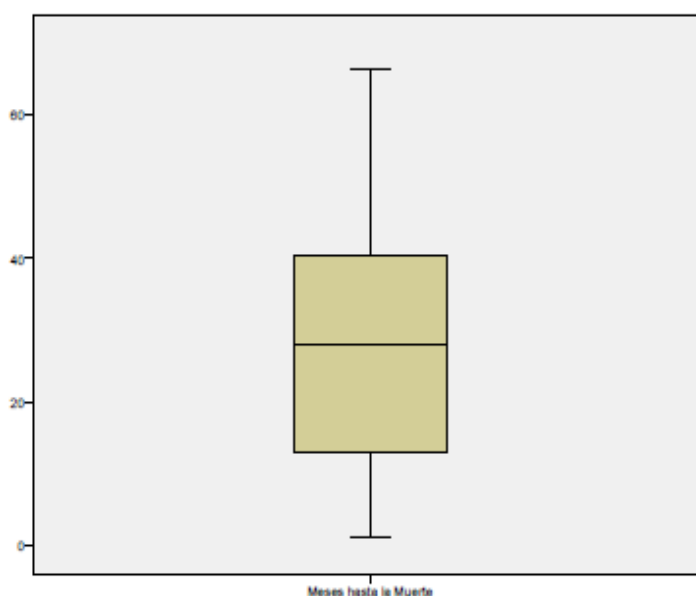


Gráfico 20.- Distribución de los casos en función del tiempo hasta el fallecimiento en meses por protocolo (n = 21)

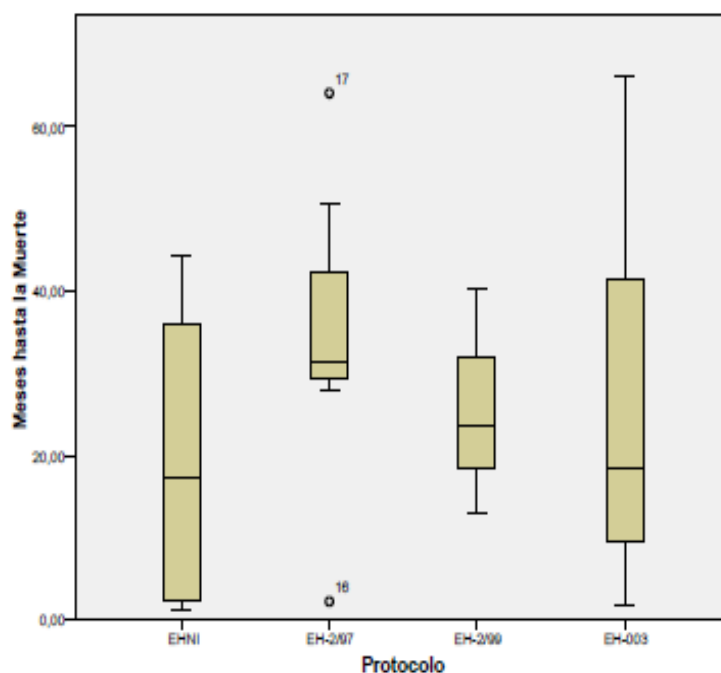


Tabla 43.- Tiempos hasta el fallecimiento en meses en función del protocolo terapéutico

	n	Mínimo	Máximo	Media (95 % IC)	Mediana	DS
EHNI	6	1,25	139,8	19,74 (1,17-38,10)	17,37	17,69
EH-2/97	7	2,23	64,07	34,45 (16,58-52,33)	31,44	19,32
EH-2/99	3	13,11	40,38	25,67 (-8,51 – 59,85)	23,52	13,76
EH-003	5	1,91	66,20	27,47 (-5,06-60,01)	18,29	26,20

El tiempo medio de seguimiento en todos los pacientes fue de 82,96 meses, con un intervalo de seguimiento ente 2 y 179,1 meses. El tiempo medio de seguimiento en cada protocolo fue de 151,2 meses en el protocolo SEOP EHNI, 114,1 meses en el SEOP EH-97/2, 96,2 meses en el SEOP EH-99/2 y 47,8 meses en el SEOP EH-003.

La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de eventos (SLE) a 150 meses de todos los pacientes fue del $94,4 \pm 1,2 \%$ y $83,2 \pm 1,9 \%$ respectivamente

Gráfico 21.- SG de la población a estudio (n = 376)

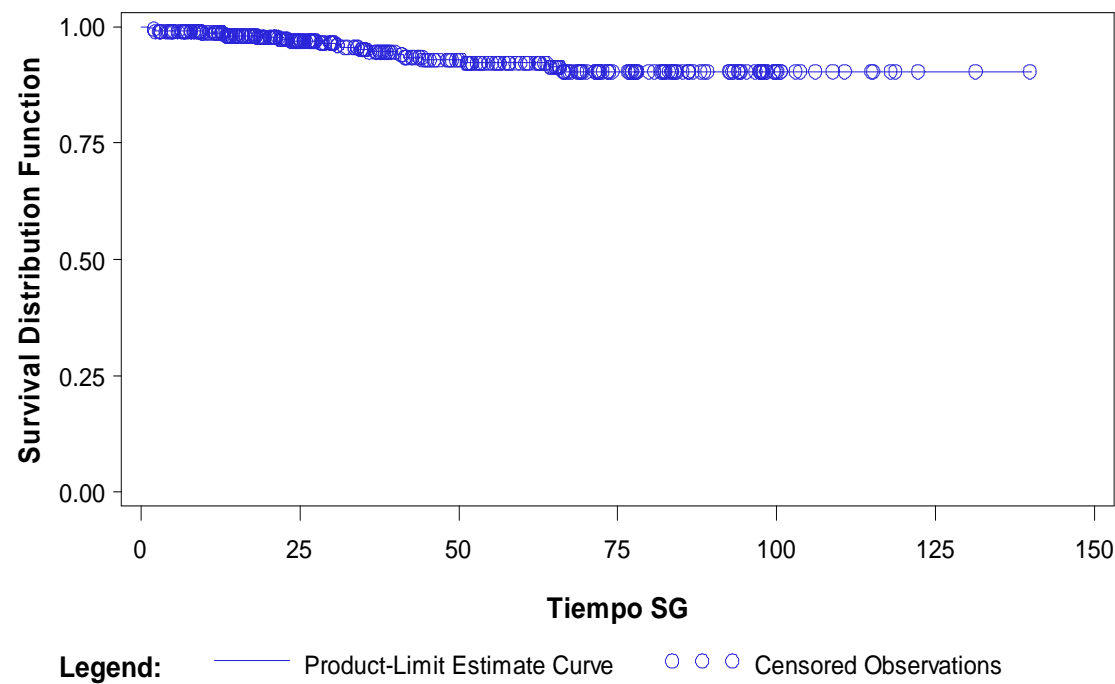
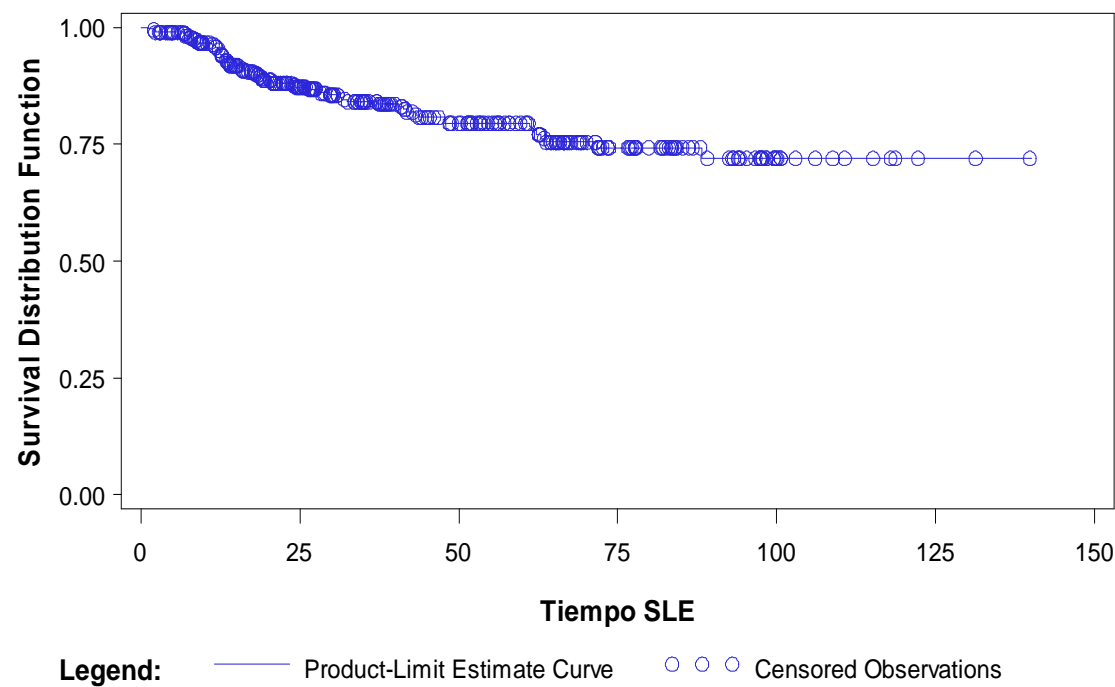


Gráfico 22.- SLE de la población a estudio (n = 376)



En el análisis univariable se establecieron como factores pretratamiento pronósticos con significación estadística para la SLE y SG, con una ventana temporal de 10 años, la presencia de síntomas B, la afectación bulky, mediastínica, extralinfática, VSG ≥ 50 mm en la 1ª hora, el patrón esclerosis nodular y el estadio IV

Tabla 44.- Resultados del análisis univariable de la SLE a 10 años para factores pretratamiento

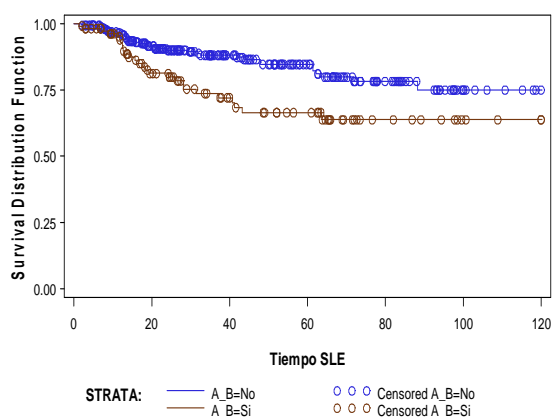
VARIABLE	Nº PACIENTES	Nº EVENTOS	SLE 10 a \pm DS (%)	p
<u>Sexo</u>	374	63		
Hombre	226	37	83,6 \pm 2,5	0,85
Mujer	148	26	82,4 \pm 3,1	
<u>Edad</u>	373	63		
<10 años	108	20	81,4 \pm 3,8	0,52
≥ 10 años	265	43	83,7 \pm 2,3	
<u>Síntomas B</u>	374	63		
No	267	36	86,5 \pm 2,1	0,004
Si	107	27	74,7 \pm 4,2	
<u>Afectación bulky</u>	374	63		
No	240	32	86,6 \pm 2,2	0,02
Si	134	31	76,8 \pm 3,7	
<u>Afectación extralinfática</u>	374	63		
No	314	45	85,6 \pm 2	0,001
Si	60	18	70 \pm 6	
<u>Afectación mediastínica</u>	374	63		
No	147	14	90,4 \pm 2,4	0,003
Si	227	49	78,4 \pm 2,7	
<u>VSG</u>	359	62		
≤ 50 mm en 1 hora	220	28	87,2 \pm 2,3	0,001
> 50 mm en 1 hora	139	34	75,5 \pm 3,7	
<u>LDH</u>	363	61		
≤ 600 U/l	318	53	83,3 \pm 2,1	0,66
> 600 U/l	45	8	82,2 \pm 5,8	
<u>Linfocitos totales</u>	367	62		
$\leq 600/\text{mm}^3$	10	4	60 \pm 16,3	0,07
> 600/ mm^3	357	58	83,7 \pm 2	
<u>Adenopatía cervical</u>	374	63		
No	82	19	76,8 \pm 4,7	0,08
Si	292	44	84,9 \pm 2,1	
<u>Adenopatía axilar</u>	374	63		
No	324	52	83,9 \pm 5,9	0,35
Si	50	11	78 \pm 2	

Tabla 44.- Resultados del análisis univariable de la SLE a 10 años para factores pretratamiento (continuación)

VARIABLE	Nº PACIENTES	Nº EVENTOS	SLE 10 a \pm DS (%)	p
<u>Adenopatía inguinal</u>	374	63		
No	353	60	83 \pm 7,8	0,97
Si	21	3	85,7 \pm 2	
<u>Histología</u>	363	63		
Predominio linfocítico	68	6	91,1 \pm 3,5	0,08
Esclerosis nodular	232	48	79,3 \pm 2,7	
Celularidad mixta	63	9	85,7 \pm 4,4	
Esclerosis nodular	232	48	79,3 \pm 2,7	0,03
Resto de patrones	131	15	88,5 \pm 2,8	
<u>Estadio</u>	374	63		
I	92	6	93,4 \pm 2,6	0,003
II	164	28	82,9 \pm 2,9	
III	56	12	78,5 \pm 5,5	
IV	62	17	72,5 \pm 5,7	
<u>Protocolo terapéutico</u>	374	63		
SEOP EHNI	86	17	80,2 \pm 4,3	0,26
SEOP EH-2/97	44	12	72,7 \pm 6,8	
SEOP EH-2/99	39	5	87,1 \pm 5,4	
SEOP EH-003	205	29	85,5 \pm 2,4	

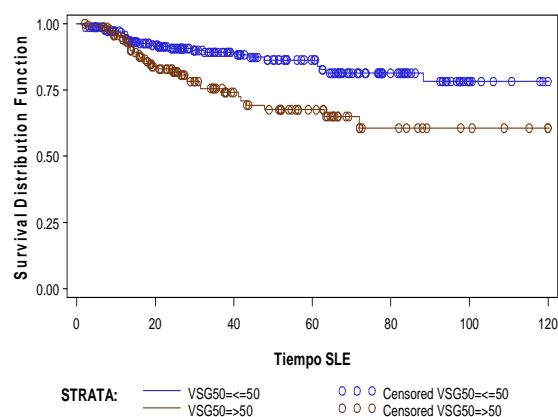
Gráfico 23-29: Curvas de SLE a 10 años con significación pronóstica en función de diferentes factores. A (Presencia de síntomas B); B (VSG \leq 50/ $>$ 50) C (A. extralinfática) D (A. mediastínica) E (A. bulky) F (Subtipo esclerosis nodular/resto de patrones) G (Estadio)

A



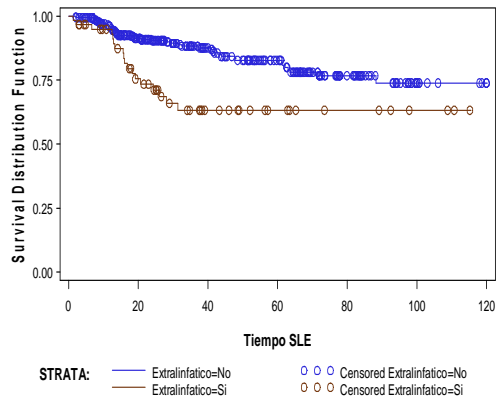
SLE en función de síntomas B

B



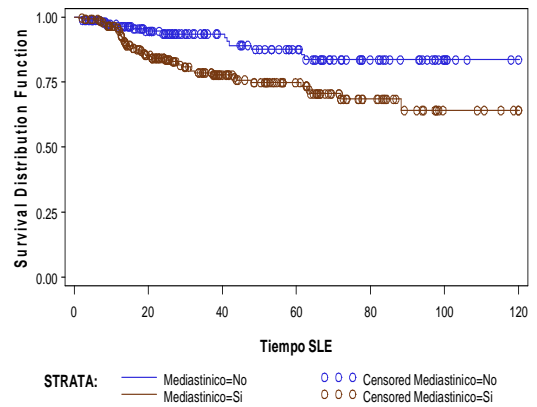
SLE en función de VSG \leq 50/ $>$ 50

C



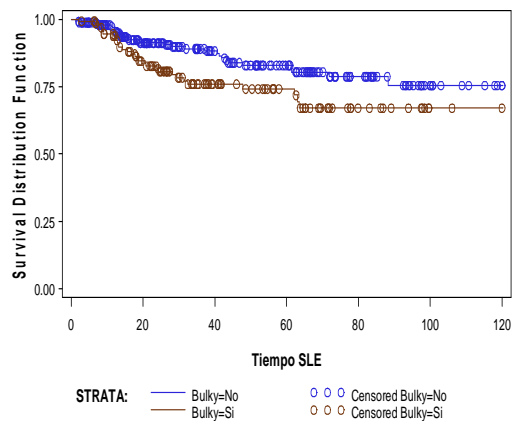
SLE en función de a. extralinfática

D



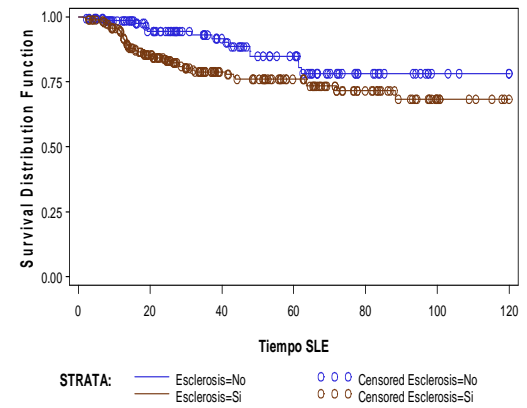
SLE en función de a. mediastínica

E



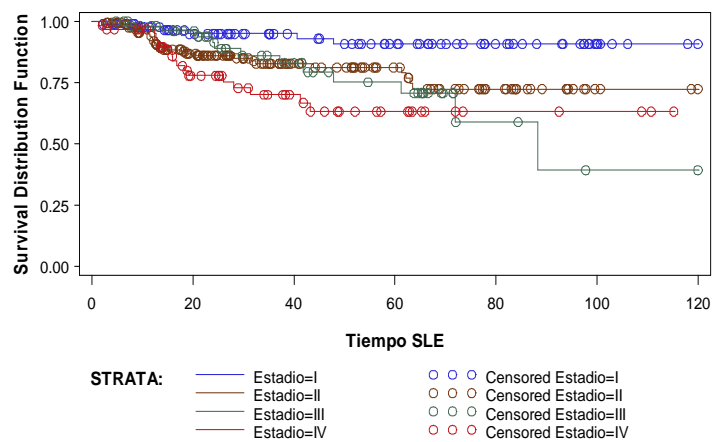
SLE en función de a. bulky

F



SLE en función de histología

G



SLE en función de estadio

Tabla 45.- Resultados del análisis univariable de la SG a 10 años para factores pretratamiento

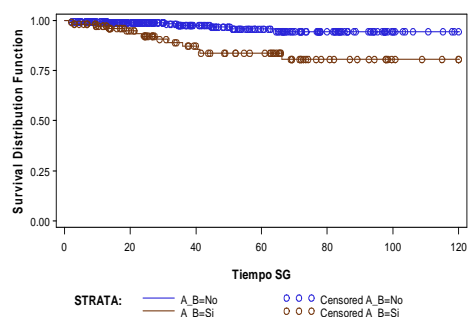
VARIABLE	Nº PACIENTES	Nº FALLECIDOS	SG 10 a \pm DS (%)	p
<u>Sexo</u>	374	21		
Hombre	226	11	95,1 \pm 1,4	0,50
Mujer	148	10	93,2 \pm 2,1	
<u>Edad</u>	373	21		
<10 años	108	5	95,3 \pm 2	0,66
\geq 10 años	265	16	93,9 \pm 1,5	
<u>Síntomas B</u>	374	21		
No	267	8	97 \pm 1	0,0006
Si	107	13	87,5 \pm 3,2	
<u>Afectación bulky</u>	374	21		
No	240	7	97 \pm 1,1	0,004
Si	134	14	89,5 \pm 2,7	
<u>Afectación extralinfática</u>	374	21		
No	314	10	96,8 \pm 1	< 0,0001
Si	60	11	81,6 \pm 5	
<u>Afectación mediastínica</u>	374	21		
No	147	3	97,9 \pm 1,2	0,01
Si	227	18	92 \pm 1,8	
<u>VSG</u>	359	21		
\leq 50 mm en 1 hora	220	8	96,3 \pm 1,3	0,01
> 50 mm en 1 hora	139	13	90,6 \pm 2,5	
<u>LDH</u>	363	21		
\leq 600 U/l	318	20	93,7 \pm 1,4	0,34
> 600 U/l	45	1	97,7 \pm 2,2	
<u>Linfocitos totales</u>	367	21		
\leq 600/mm ³	10	2	80 \pm 13,3	0,07
> 600/mm ³	357	19	94,6 \pm 1,2	
<u>Adenopatía cervical</u>	374	21		
No	82	7	91,4 \pm 1,3	0,22
Si	292	14	95,2 \pm 3,1	
<u>Adenopatía axilar</u>	374	21		
No	324	17	94,7 \pm 1,2	0,45
Si	50	4	92 \pm 3,9	
<u>Adenopatía inguinal</u>	374	21		
No	353	19	94,6 \pm 1,2	0,24
Si	21	2	90,4 \pm 6,6	

Tabla 45.- Resultados del análisis univariable de la SG a 10 años para factores pretratamiento (continuación)

VARIABLE	Nº PACIENTES	Nº FALLECIDOS	SG 10 a \pm DS (%)	p
<u>Histología</u>	363	21		
Predominio linfocítico	68	1	98,5 \pm 1,5	0,009
Esclerosis nodular	232	20	91,3 \pm 1,8	
Celularidad mixta	63	0	100	
Esclerosis nodular	232	20	91,3 \pm 1,8	0,002
Resto de patrones	131	1	99,2 \pm 0,8	
<u>Estadio</u>	376	21	98,9 \pm 1,1	< 0,0001
I	92	1	95,1 \pm 1,7	
II	164	8	98,2 \pm 1,8	
III	56	1	82,2 \pm 4,9	
IV	62	11		
<u>Protocolo terapéutico</u>	374	21		
SEOP EHNI	86	6	93 \pm 2,8	0,06
SEOP EH-2/97	44	7	84 \pm 5,6	
SEOP EH-2/99	39	3	92,3 \pm 4,3	
SEOP EH-003	205	5	97,5 \pm 1,1	

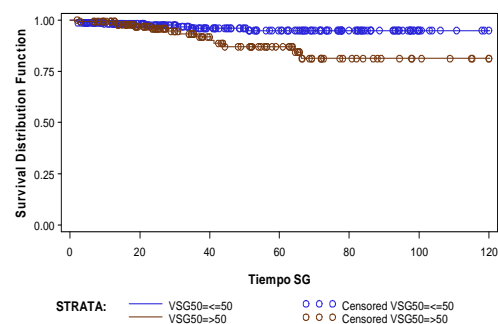
Gráficos 30-37: Curvas de SG a 10 años con significación pronóstica en función de diferentes factores. A (Presencia de síntomas B); B (VSG \leq 50/ $>$ 50) C (A. extralinfática) D (A. mediastínica) E (A. bulky) F (4 subtipos histológicos) G (subtipo esclerosis nodular/resto) H (Estadio)

A



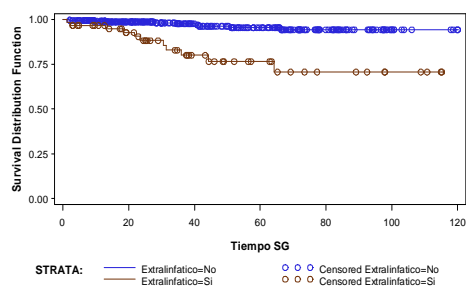
SG en función de síntomas B

B



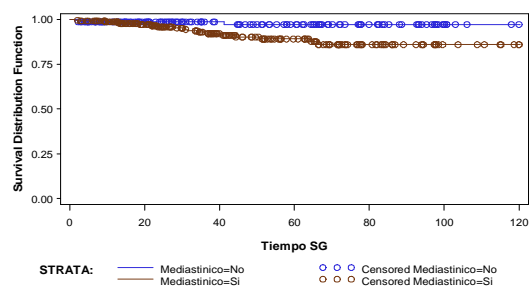
SG en función de VSG \leq 50/ $>$ 50

C



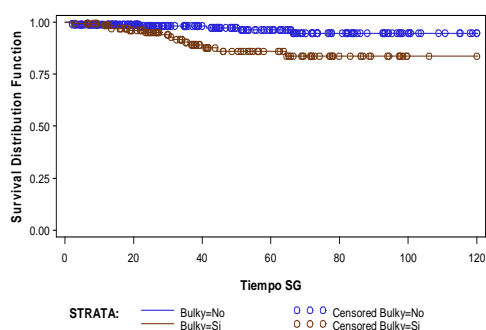
SG en función de a. extralinfática

D



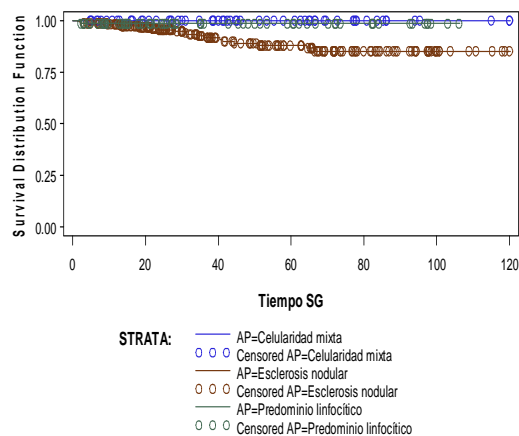
SG en función de a. mediastínica

E



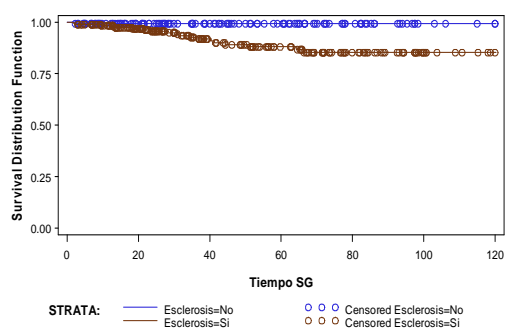
SG en función a. bulky

F



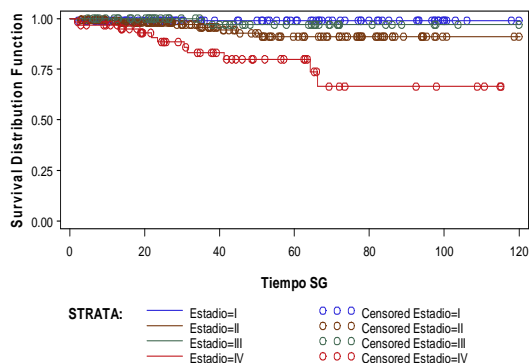
SG en función de histología

G



SG en función de E. nodular

H



SG en función de estadio

La SLE y SG fueron más bajas en los pacientes con linfocitos totales $< 600 /\text{mm}^3$, ausencia de afectación cervical, afectación axilar al diagnóstico y tratados según el protocolo terapéutico SEOP EH-2/97, aunque sin alcanzar la significación estadística. La LDH $> 600 \text{ U/l}$ se asoció con una SLE menor, pero no con una SG menor, mientras que la afectación inguinal se asoció con una SG menor, datos que tampoco fueron significativos.

Para realizar el estudio multivariante las variables incluidas inicialmente en el modelo de regresión de Cox fueron las siguientes:

- Presencia de síntomas B
- VSG $\leq 50 / > 50 \text{ mm}$ en la 1ª hora
- Linfocitos totales $\leq 600 / \text{mm}^3 / > 600 / \text{mm}^3$
- Presencia de afectación extralinfática
- Presencia de afectación mediastínica
- Presencia de afectación bulky
- Estadio
- Patrón histológico (esclerosis nodular/resto de patrones)
- Presencia de adenopatía cervical al diagnóstico
- Protocolo terapéutico
- La variable creada mediante la interacción entre las variables A/B y estadio.

Tabla 46.- Distribución de los pacientes en función del estadio y la presencia de síntomas B

	n	Porcentaje
IA	84	22,3
IB	8	2,1
IIA	127	33,8
IIB	37	9,8
IIIA	36	9,6
IIIB	21	5,6
IVA	20	5,4
IVB	43	11,4

Como se ha citado previamente, las variables menos significativas se eliminaron del modelo siguiendo el método de selección de variables hacia atrás, utilizando el criterio de información de Akaike (AIC) para comparar modelos.

Las variables con poder predictivo independiente en el análisis de la SLE fueron la VSG > 50 mm en la 1ª hora, la afectación extralinfática y la afectación bulky. En un total de 359 pacientes con información completa en estas 3 variables, 62 presentaron el evento durante el período estudiado. Se calculó el riesgo relativo de presentar un evento para cada uno de estos factores

Tabla 47.- Riesgo relativo de presentar algún evento en función de factores pretratamiento

	RR	IC 95%	χ^2	p
VSG>50	1,776	1,04459 – 3,01909	4,4991	0,0339
A.extralinfatica	1,920	1,07797 – 3,41960	4,9058	0,0268
A.bulky	1,606	0,97149 – 2,65609	3,4123	0,0647

El riesgo de presentar un evento fue 1,77 veces mayor para los pacientes con VSG > 50 mm, 1,92 veces mayor para los pacientes con afectación extralinfática y 1,6 veces mayor para los que presentaban afectación bulky al diagnóstico, aunque este último factor no alcanzó la significación estadística para el RR.

Con el objetivo de establecer un índice o escala que permitiese estratificar a los pacientes en función del riesgo de evento según estos factores pretratamiento se creó una nueva variable a partir de los resultados del análisis multivariable, que se denominó NFPSLE/NFP1 (numero de factores pronósticos asociados a una SLE menor) que clasificaba a los pacientes en función el número de factores presentes al diagnóstico que se encontraron como predictivos positivos en el análisis previo

Tabla 48.- Distribución de los pacientes en función del número de factores pronósticos al diagnóstico

Nº factores	n	%	% acumulado
0	142	39,55	39,55
1	126	35,10	74,65
2	71	19,78	94,43
3	20	5,57	100

De los 359 pacientes en los que se realizó el estudio multivariante para la SLE, 142 no presentaron al diagnóstico ninguno de los factores encontrados como pronósticos, 126 presentaron uno de ellos, 71 pacientes presentaban 2 de estos factores y 20 los 3 factores asociados a una SLE menor (VSG > 50 mm en la 1ª hora, afectación extralinfática y afectación bulky).

Se estimó la SLE y la SG mediante el análisis univariable para cada uno de los grupos de esta nueva variable, encontrándose que fueron ambas significativamente más bajas en el grupo que presentaba los 3 factores al diagnóstico (SLE $55 \pm 11,4$ %; SG $60 \pm 11,2$ %, $p < 0,0001$)

Tabla 49.- SLE en función del número de factores pronósticos al diagnóstico

VARIABLE	Nº PACIENTES	Nº EVENTOS	SLE \pm DS (%)	p
<u>NFPSLE/NFP1</u>	359	62		
0	142	13	$90,8 \pm 2,4$	< 0,0001
1	126	24	$80,9 \pm 6,8$	
2	71	16	$77,4 \pm 5$	
3	20	9	$55 \pm 11,4$	

Gráfico 38.- Curvas de SLE en función del número de factores pronósticos al diagnóstico

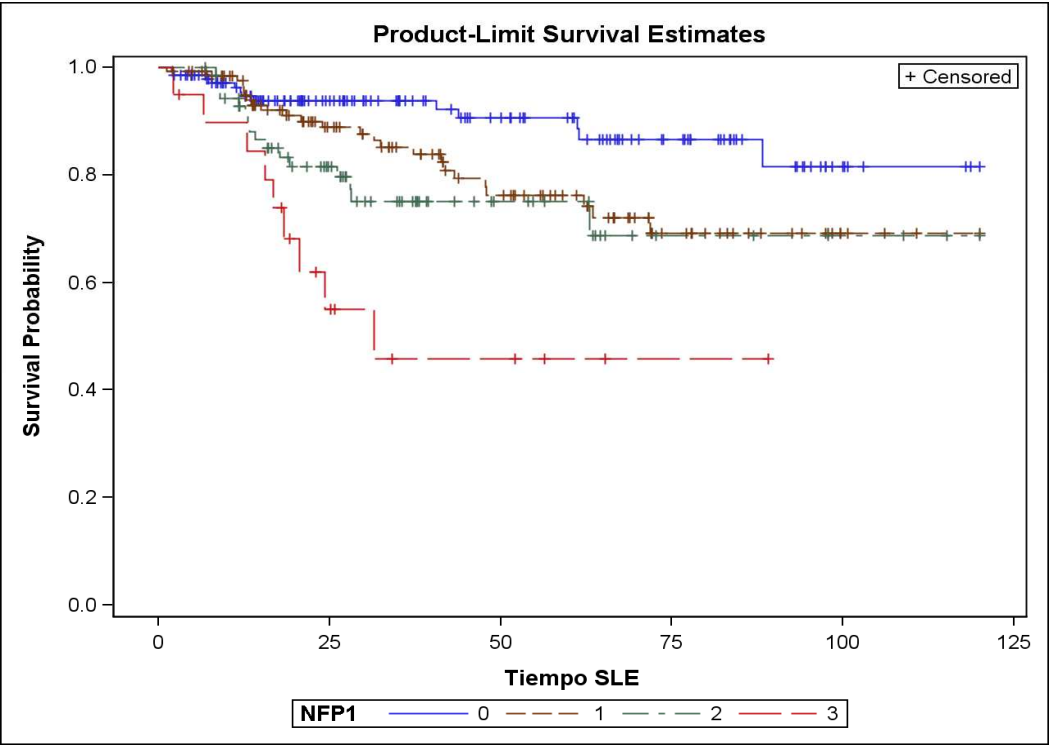
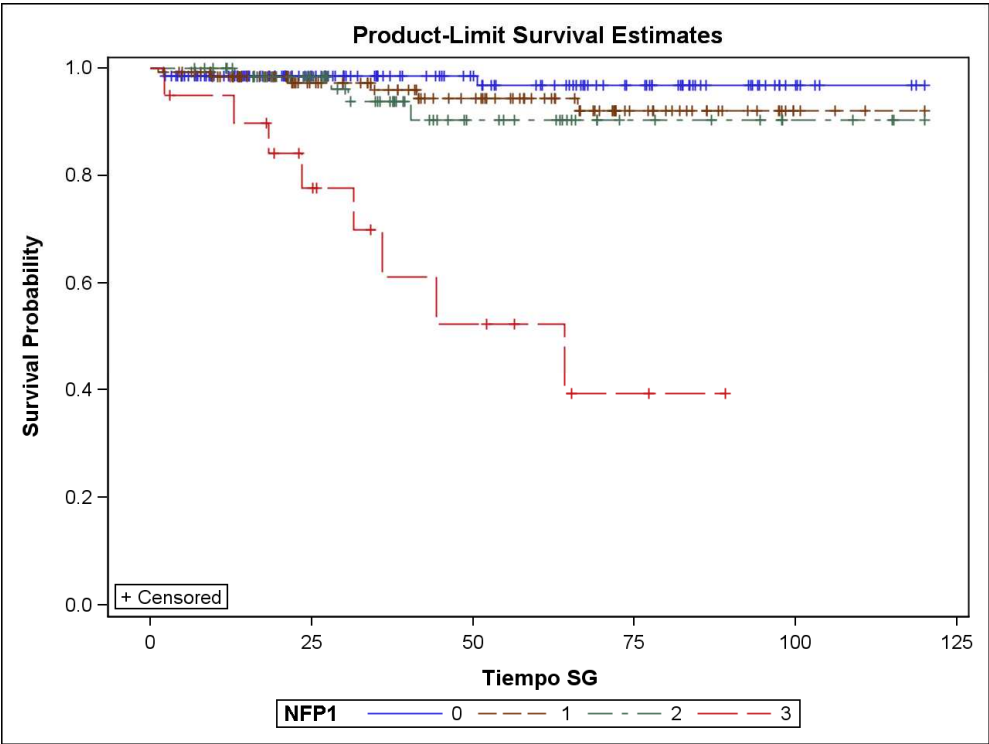


Tabla 50.- SG en función del número de factores pronósticos al diagnóstico

VARIABLE	Nº PACIENTES	Nº MUERTES	SG ± DS (%)	p
<u>NFPSLE/NFP1</u>	359	21		
0	142	3	97,8 ± 1,2	< 0,0001
1	126	6	95,2 ± 1,9	
2	71	4	94,3 ± 2,8	
3	20	8	60 ± 11,2	

Gráfico 39.- Curvas de SG en función del número de factores pronósticos al diagnóstico



Se recogieron efectos secundarios durante las diferentes fases del tratamiento y el seguimiento. Los efectos secundarios en relación con la quimioterapia se describirán posteriormente en el estudio por protocolos. Se notificaron efectos secundarios a la administración de la RT a nivel gastrointestinal, seguidos de cutáneo, pulmonar, hematológico e infeccioso.

Tabla 51.- Efectos secundarios a la administración de radioterapia (n = 46)

	n	Porcentaje
Gastrointestinales	40	86,9
Nauseas/vómitos	16	
Mucositis	26	
Radiodermitis	7	15,2
Neumonitis	4	8,6
Leucopenia	2	4,3
Herpes Zoster	2	4,3

En 57 pacientes (15 % de la población a estudio) se registraron efectos secundarios durante el seguimiento. Las alteraciones o trastornos que más frecuentemente se notificaron fueron tiroideos ($n = 29$), seguido de las alteraciones de la función gonadal ($n = 14$), alteraciones pulmonares ($n = 7$) y cardíacas ($n = 7$). También se registraron trastornos del crecimiento y/o curva ponderal ($n = 5$), neuropatía periférica ($n = 4$) y trastornos del comportamiento ($n = 3$)

Resultados por protocolos

Protocolo SEOP EHNI

Ochenta y seis pacientes que finalmente cumplían todos los criterios de inclusión fueron tratados según el protocolo SEOP EHNI, la mayoría dentro del grupo terapéutico 2 (n = 50, 58,1 %).

Tabla 52.- Grupo terapéutico y respuesta al tratamiento. Protocolo SEOP EHNI

	n
Grupo terapéutico	86
1	36
2	50
Respuesta tras 2 OPPA	
Remisión (RC + RCnC)	54
BRP	1
RP	27
EE	3
EP	1
Respuesta tras 2 OPPA + 2 COMP	
Remisión (RC + RCnC)	70
BRP	0
RP	15
EE	1
EP	0
Respuesta tras 2 OPPA + 4 COMP	
Remisión (RC + RCnC)	36
BRP	1
RP	12
EE	1
EP	0
Respuesta tras RT	
Remisión (RC + RCnC)	82
BRP	0
RP	1
EE	0
EP	1

Todos los pacientes recibieron quimioterapia y el 97,6 % (n = 84) radioterapia, con una dosis media de 26,14 Gy (IC 95 % (24,77-27,50); Mediana 25 Gy; DS 6,21 Gy). De los pacientes que se irradiaron, 16 (19 %) recibieron una dosis de RT tumorocida (≥ 30 Gy). Los dos pacientes que no se irradiaron fallecieron de forma precoz por complicaciones infecciosas y por progresión de enfermedad.

Los 86 pacientes recibieron 2 OPPA, alcanzándose la remisión tras los mismos en el 62 % de los casos (n = 54). Catorce pacientes más obtuvieron la remisión tras 2 ciclos adicionales tipo COMP (n = 70; 83,3 %). El 95,2 % de los pacientes (n = 82) alcanzaron la remisión tras el tratamiento combinado, notificándose dos casos de enfermedad refractaria al finalizar éste.

Se registraron complicaciones tras alguno de los ciclos de quimioterapia en un intervalo entre al 15 - 20 % de los pacientes (18,8 %, n = 16 tras 2 ciclos OPPA; 19 %, n = 16 tras 2 ciclos COMP; 14,6 %, n = 7 tras 4 ciclos COMP). El efecto secundario más frecuentemente descrito durante o tras la aplicación de la quimioterapia fue la fiebre (n = 22)

Los datos sobre los retrasos en la administración de los diferentes tratamientos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 53.- Retraso en la administración de los tratamientos de QT/RT. Unidades: días

	n	Mínimo	Máximo	Media (95 % IC)	Mediana	DS
OPPA	4	4	14	9 (2,3-15,6)	9	4,1
1 COMP	5	5	30	14,4 (2-26,7)	11	9,9
2 COMP	5	7	15	10 (4,8-15,1)	7	4,1
RT	5	4	24	11,2 (0,5-21,6)	7	8,5

Dentro de los que alcanzaron la remisión catorce pacientes (17 %) recidivaron, con la misma frecuencia en zonas irradiadas y no irradiadas. El tiempo medio de recidiva fue de 32,3 meses.

Se registraron 6 muertes (7 %), una por enfermedad refractaria tras completar el protocolo terapéutico, una por enfermedad progresiva antes de recibir RT, una por shock séptico secundario a aplasia medular y el resto (n = 3) tras recidiva. El tiempo medio hasta el fallecimiento fue de 19,7 meses desde el diagnóstico.

En 18 pacientes (20,9 %) se notificaron secuelas secundarias al tratamiento, en su mayoría (n = 16) trastornos tiroideos.

El tiempo medio de seguimiento fue de 151,2 meses. La SG y la SLE a 10 años fueron 93 % y 80,2 % respectivamente. Se estudió la SLE a 10 años en función del grupo terapéutico empleado y el estadio al diagnóstico, encontrándose que fue significativamente más baja en los pacientes incluidos en el grupo 2 (SLE $94,4 \pm 3,9$ % vs $70 \pm 6,5$ % $p = 0,004$) y en los pacientes con estadio IV (SLE estadio I $96,8 \pm 3,1$ %; estadio II $88,8 \pm 6,2$ %; estadio III $57,14 \pm 13,7$ %; estadio IV $46,15 \pm 14,4$ %; $p < 0,0001$)

Protocolo SEOP EH-2/97

Tabla 54.- Grupo terapéutico y respuesta al tratamiento. Protocolo SEOP EH-2/97

	n
Grupo terapéutico	44
1	12
2	20
3	12
Respuesta tras 2 COMP	
Remisión (RC + RCnC)	24
BRP	7
RP	13
EE	0
EP	0
Respuesta tras 2 COMP + 2 OPPeA	
Remisión (RC + RCnC)	33
BRP	5
RP	6
EE	0
EP	0
Respuesta tras 2 COMP + 2 OPPeA + 2 COMP	
Remisión (RC + RCnC)	16
BRP	4
RP	0
EE	0
EP	0
Respuesta tras 2 COMP + 2 OPPeA + 2 COPP	
Remisión (RC + RCnC)	7
BRP	1
RP	4
EE	0
EP	0
Respuesta tras 2 COMP + 2 OPPeA + 2 COMP/COPP + RT	
Remisión (RC + RCnC)	39
BRP	1
RP	2
EE	0
EP	0

Se incluyeron 44 pacientes en el protocolo SEOP EH- 2/97, la mayoría dentro del grupo terapéutico 2 (n = 20, 45,4 %).

Todos los pacientes recibieron quimioterapia y la mayoría (n = 42, 95,4 %) radioterapia, con una dosis media de 26,76 Gy (IC 95 % (24,43 – 29,09); Mediana 25 Gy, DS 7,08 Gy). Doce pacientes recibieron una dosis de radioterapia tumoricida. No recibieron RT dos pacientes, uno que falleció en los primeros 45 días desde el diagnóstico por una tiflitis y otro con enfermedad refractaria, tras completar el tratamiento combinado y la administración de 2 ciclos ABVD. Cinco pacientes precisaron la administración de ciclos ABVD (3 pacientes 4 ciclos, 2 pacientes 2 ciclos) en alguna fase de tratamiento, dada la mala respuesta al tratamiento.

El 54 % de los pacientes (n = 24) alcanzaron la remisión tras 2 ciclos COMP, y el 75 % (n = 33) tras 4 ciclos (2 COMP + 2 OPPEA). Los datos sobre la respuesta a los diferentes tratamientos quimioterápicos se resume en la tabla 54.

El 88 % de los pacientes (n = 39) alcanzó la remisión tras el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia. Tres pacientes presentaron enfermedad refractaria al final del tratamiento. Los datos sobre los retrasos en la administración de los diferentes tratamientos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 55.- Retraso en la administración de QT/RT. Unidades: días

	n	Mínimo	Máximo	Media (95 % IC)	Mediana	DS
1 COMP	1	7	7	7	7	
OPPEA	2	6	14	10 (-40,8-60,8)	10	5,6
2 COMP	0					
COPP	0					
RT	3	2	28	12,3 (-21,9-46,6)	7	13,7

Se registraron complicaciones tras alguno de los ciclos de quimioterapia en un intervalo que osciló entre el 0 y el 11 % de los pacientes (7 %, n = 3 tras 2 ciclos COMP, 9,5 %, n = 4 tras 2 ciclos OPPEA, 11 %, n = 2 tras 4 ciclos COMP, n = 0 tras 2 ciclos COPP). Los efectos secundarios más frecuentemente descritos durante o tras la aplicación de la quimioterapia fueron la fiebre (n = 5) y estomatitis (n = 5).

Nueve pacientes (23 % de los que alcanzaron la remisión) recidivaron, mayoritariamente en zonas no irradiadas ($n = 5$), con un tiempo medio de recidiva de 23,7 meses. Se registraron 7 muertes (15,9 %), una por shock séptico secundario a una tiflitis en los primeros 45 días de tratamiento, otra por enfermedad refractaria y el resto por recidiva. El tiempo medio hasta el éxitus fue de 34,4 meses desde el diagnóstico.

En 4 pacientes (10 %) se notificaron secuelas secundarias al tratamiento, todos en relación con el desarrollo y crecimiento (obesidad y retraso de crecimiento).

El tiempo medio de seguimiento fue de 114,1 meses. La SG y la SLE a 10 años fueron del 84 % y 72,7 % respectivamente. Se estimó la SLE en función del grupo terapéutico empleado y el estadio al diagnóstico, encontrándose que fue más baja en los pacientes incluidos en el grupo 2 (SLE grupo 1: $91,6 \pm 8,3$ %, grupo 2: $60 \pm 11,2$ %, grupo 3: $75 \pm 13,1$ %; $p = 0,23$) y en los pacientes con estadio II. (SLE estadio I 100 %; estadio II $63,6 \pm 10,5$ %; estadio III 75 ± 25 %; estadio IV 75 ± 13 ; $p = 0,12$), aunque sin alcanzar significación estadística en ninguna de las dos variables.

Protocolo SEOP EH-2/99

Como en los protocolos previos, la mayoría de los pacientes incluidos en el SEOP EH-2/99 recibieron tratamiento según el grupo 2 (n = 23, 59 %).

Tabla 56.- Grupo terapéutico y respuesta al tratamiento. Protocolo SEOP EH-99/2

	n
Grupo terapéutico	39
1	9
2	23
3	7
Respuesta tras 2 COPP	
Remisión (RC + RCnC)	18
BRP	15
RP	6
EE	0
EP	0
Respuesta tras 2 COPP + 2 OPPeA	
Remisión (RC + RCnC)	22
BRP	15
RP	1
EE	0
EP	1
Respuesta tras 2 COPP + 2 OPPeA + 2 COPP	
Remisión (RC + RCnC)	22
BRP	7
RP	1
EE	0
EP	0
Respuesta tras 2 COPP + 2 OPPeA + 2 COPP + RT	
Remisión (RC + RCnC)	39
BRP	0
RP	0
EE	0
EP	0

En este grupo todos los pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia, con una dosis media de 26,45 Gy (IC 95 % (24,31 – 28,59); Mediana 25,10 Gy, DS 6,50 Gy), siendo esta dosis tumoricida en 10 de los 39 pacientes. El 46 % de los enfermos (n = 18) alcanzaron la remisión tras 2 ciclos COPP, y el 56 % (n = 22) tras 4 ciclos de QT (2 COPP

+ 2 OPPeA). Un paciente precisó la administración de 4 ciclos tipo ABVD por mala respuesta tras la administración de 6 ciclos de QT. Todos los pacientes alcanzaron la remisión tras el tratamiento combinado con QT y RT. Todos los datos sobre la respuesta a los diferentes tratamientos se resumen en la tabla 56.

Se registraron complicaciones tras alguno de los ciclos de quimioterapia en un intervalo que osciló entre el 10 y el 17 % de los pacientes (10,3 %, n = 4 tras 2 ciclos COPP; 15,4 %, n = 6 tras 2 ciclos OPPeA; 17 %, n = 5 tras 4 ciclos COPP). El efecto secundario más frecuentemente descrito durante o tras la aplicación de la quimioterapia fue la fiebre (n = 8)

Los datos sobre los retrasos en la administración de los diferentes tratamientos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 57.- Retraso en la administración de QT/RT. Unidades: días

	N	Mínimo	Máximo	Media (95 % IC)	Mediana	DS
1 COPP	2	7	9	8 (-4,7-20,7)	8	1,4
OPPeA	1	7	7	7	7	
2 COPP	4	7	20	12 (2,02-21,98)	10,5	6,2
RT	2	7	7	7	7	

Cuatro pacientes (10,2 %) recidivaron, todos ellos en zonas no irradiadas, con un tiempo medio hasta la recidiva de 14,2 meses. Se registraron 3 muertes (7,7 %), una por progresión de la enfermedad antes de completar el tratamiento y 2 tras recidiva. El tiempo medio hasta el éxito fue de 25,6 meses.

En 10 pacientes (26,3 %) se notificaron secuelas secundarias al tratamiento, la mayoría (n = 9) de tipo endocrinológico (hipotiroidismo y trastornos del crecimiento). También se registraron efectos secundarios cardiacos (1 paciente con miocardiopatía dilatada) y pulmonares.

El tiempo medio de seguimiento fue de 96,2 meses. La SG y la SLE a los 10 años fueron del 92,3 % y 87,1 % respectivamente. En el estudio de supervivencia en función del grupo terapéutico y el estadio, se encontró una SLE menor en el grupo terapéutico 2 (SLE grupo 1: 100 %, grupo 2: $82,6 \pm 8,1$ %, grupo 3: $85,7 \pm 14,3$ %; $p = 0,42$) y en el estadio II (SLE estadio I 100 %; estadio II $81,82 \pm 8,4$ %; estadio III 100 %; estadio IV $83,3 \pm 16,7$; $p = 0,35$), sin ser estos resultados estadísticamente significativos.

Protocolo SEOP EH-003

Doscientos siete pacientes que finalmente cumplían todos los criterios de inclusión fueron tratados según el protocolo SEOP EH-003, y como en el resto de los protocolos, la mayoría dentro del grupo terapéutico 2 (n = 121, 58,5 %).

Tabla 58.- Grupo terapéutico y tratamiento. Protocolo SEOP EH-003

	n	Porcentaje
Grupo terapéutico	207	100
1	39	18,8
2	121	58,4
3	47	22,8
Tratamiento		
2 OPPA/OEPA + 2 COPP	43	17,8
2 OPPA/OEPA + 2 COPP + RT	2	1
2 OPPA/OEPA + 4 COPP	77	39,1
2 OPPA/OEPA + 4 COPP + RT	85	42

Los 207 recibieron dos ciclos OPPA/OEPA (según el sexo) y 2 ciclos COPP, y 162 (78 %) 4 ciclos COPP (117 del grupo terapéutico 2 y 45 del grupo 3). El 54,5 % de los pacientes tratados según este protocolo (n = 113) alcanzaron la remisión tras 2 ciclos de quimioterapia (2 OPPA/OEPA), y el 77,7 % (n = 161) tras 4 ciclos (2 OPPA/OEPA + 2 COPP).

Se irradiaron 87 pacientes (2 pacientes del grupo terapéutico 1, 40 del grupo terapéutico 2 y 45 del grupo terapéutico 3). En los pacientes irradiados se empleó una dosis media de 26,83 Gy (IC 95 % (25,54-28,13); Mediana 25,20 Gy, DS 5,79 Gy).

Se registraron complicaciones tras alguno de los ciclos de quimioterapia entre un 19-26 % de los pacientes (26 %, n = 54 tras 2 ciclos OPPA/OEPA, 19 %, n = 38 tras 2 ciclos COPP, 25 %, n = 38 tras 4 ciclos COPP). El efecto secundario más frecuentemente descrito durante o tras la aplicación de la quimioterapia fue la fiebre (n = 61).

Los datos sobre los retrasos en la administración de los diferentes tratamientos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 59.- Retraso en la administración de QT/RT. Unidades: días

	n	Mínimo	Máximo	Media (95 % IC)	Mediana	DS
OPPA/OEPA	13	2	19	8,2 (5-11,4)	8	5,3
1 COPP	13	2	45	10,6 (3,9-17,3)	7	11,1
2 COPP	14	4	30	10,8 (6,9-14,7)	8,5	6,7
RT	7	2	17	7 (1,1-12,86)	5	6,2

Seis pacientes (4 del grupo terapéutico 2 y 2 del grupo 3) continuaban en tratamiento en el momento del fin del estudio. De los 201 pacientes que completaron el tratamiento se notificaron 5 casos de enfermedad refractaria a la terapia combinada con QT y RT.

Veintiséis pacientes (13 %) recidivaron, siendo más frecuente la recidiva (n = 16) en zonas previamente irradiadas. El tiempo medio hasta la recidiva fue de 25,67 meses. Se registraron 5 muertes (2,4 %), 3 en enfermos con enfermedad refractaria y 2 tras recidiva, con un tiempo medio hasta el éxitus de 27,47 meses.

En 25 pacientes (13,6 %) se notificaron secuelas secundarias al tratamiento, en su mayoría (n = 9) trastornos tiroideos.

El tiempo medio de seguimiento en este protocolo fue de 47,8 meses. Se estimó la probabilidad de SG y SLE a 10 años, siendo del 97,5 % y 85,5 % respectivamente. En el estudio de supervivencia en función del grupo terapéutico, se encontró una SLE menor con una ventana temporal de 5 años en el grupo terapéutico 2 sin alcanzar significación estadística (SLE grupo 1: $92,3 \pm 4,3$ %, grupo 2: $85,9 \pm 3,2$ %, grupo 3: $86,6 \pm 5,1$ %; $p = 0,80$). También se establecieron SLE a 5 años más bajas para los mismos factores que en el estudio de la muestra total (síntomas B, afectación mediastínica, bulky, extralinfática, VSG >50 mm en la 1ª hora, patrón esclerosis nodular, estadio IV) aunque en esta ocasión sin significación estadística para ninguna de las asociaciones.

Tabla 60.- Resultados del análisis univariable de la SLE a 5 años para factores pretratamiento.

VARIABLE	Nº PACIENTES	Nº EVENTOS	SLE 5 a ± DS (%)	p
<u>Sexo</u>	205	26		
Hombre	122	15	87,7 ± 3	0,85
Mujer	83	11	86,7 ± 3,7	
<u>Edad</u>	205	26		
<10 años	57	9	84,2 ± 4,9	0,30
≥ 10 años	148	17	88,5 ± 2,6	
<u>Síntomas B</u>	205	26		
No	148	16	89,1 ± 2,6	0,08
Si	57	10	82,4 ± 5,1	
<u>Afectación bulky</u>	205	26		
No	138	17	87,6 ± 2,8	0,83
Si	67	9	86,5 ± 4,2	
<u>Afectación extralinfática</u>	205	26		
No	182	22	87,9 ± 2,4	0,21
Si	23	4	82,6 ± 8,1	
<u>Afectación mediastínica</u>	205	26		
No	80	8	90 ± 3,4	0,79
Si	125	18	85,6 ± 3,2	
<u>VSG</u>	194	25		
≤ 50 mm en 1 hora	120	11	90,8 ± 2,6	0,07
> 50 mm en 1 hora	74	14	81,1 ± 4,6	
<u>LDH</u>	200	25		
≤ 600 U/l	174	20	88,5 ± 2,4	0,09
> 600 U/l	26	5	80,7 ± 7,9	
<u>Linfocitos totales</u>	200	25		
≤ 600/mm ³	7	2	71,4 ± 18,4	0,43
> 600/mm ³	193	23	88,1 ± 2,3	
<u>Adenopatía cervical</u>	205	26		
No	46	8	82,6 ± 5,7	0,30
Si	159	18	88,6 ± 2,5	
<u>Adenopatía axilar</u>	205	26		
No	179	23	88,4 ± 6,4	0,82
Si	26	3	87,1 ± 2,5	
<u>Adenopatía inguinal</u>	205	26		
No	193	26	86,5 ± 2,5	0,24
Si	12	0	100	

Tabla 60.- Resultados del análisis univariable de la SLE para factores pretratamiento (continuación)

VARIABLE	Nº PACIENTES	Nº EVENTOS	SLE 5 a \pm DS (%)	p
<u>Histología</u>	196	26		
Predominio linfocítico	36	2		
Esclerosis nodular	124	18	94,4 \pm 3,9	
Celularidad mixta	36	6	85,4 \pm 3,2	0,54
			83,3 \pm 6,3	
Esclerosis nodular	124	18		
Resto de patrones	78	8	85,4 \pm 3,2	0,7
			88,8 \pm 3,7	
<u>Estadio</u>	205	26		
I	47	5		
II	93	11	89,3 \pm 4,5	
III	34	4	88,1 \pm 3,4	0,74
IV	31	6	88,2 \pm 5,6	
			80,6 \pm 7,2	
<u>RT</u>	194	25		
No	112	13	88,3 \pm 3	0,99
Si	82	12	85,3 \pm 3,9	

En este grupo de pacientes se comparó la SLE en función de la administración de RT, sin encontrarse tampoco significación estadística entre los dos grupos de estudio (no RT 88,3 % vs RT 85,3 %, $p = 0,99$).

Para estudiar las diferencias de supervivencia entre los pacientes con características clínicas y de respuesta al tratamiento quimioterápico similares en función de la administración o no de RT se crearon 4 variables diferentes:

- Variable RT1: pacientes tratados según los tres primeros protocolos que no habrían recibido inicialmente RT en el caso de haberse incluido en el protocolo SEOP-EH-003, es decir, los pacientes de los 3 primeros protocolos que cumplieran todas las siguientes características:
 - Estadios I y II
 - No síntomas B
 - No afectación mediastínica, no afectación extralinfática, no afectación bulky
 - No adenopatías infradiaphragmáticas
 - TAC torácico normal
 - VSG ≤ 50 mm en la 1ª hora
 - Remisión tras la administración de 4 ciclos de QT

- Variable RT2: pacientes del grupo terapéutico 1 del protocolo SEOP EH-003 que alcanzaron la remisión tras 4 ciclos de QT (2 OPPA/OEPA + 2 COPP)
- Variable RT3: pacientes de los 3 primeros protocolos que cumplían las siguientes características:
 - Estadio IB o IIB no extralinfático
 - Estadio IIIA no extralinfático
 - Estadio IA o IIA con afectación mediastínica, extralinfática, adenopatías infradiafragmáticas, TAC torácico patológico y /o VSG > 50 mm en la 1ª hora
 - Remisión tras la administración de 4 ciclos de QT
- Variable RT4: pacientes del grupo terapéutico 2 del protocolo SEOP EH-003, que presentaron remisión tras la administración de 4 ciclos de QT (2 OPPA/OEPA + 2 COPP)

Tabla 61.- Pautas de quimioterapia en los pacientes incluidos en cada una de de las variables RT

	n	2 OPPA+ 2 COMP	2 COMP + 2 OPPeA	2 COPP + 2 OPPeA	2 OPPA/OEPA + 2 COPP
RT1	37	24	7	6	-
RT2	29	-	-	-	29
RT3	46	26	11	9	-
RT4	69	-	-	-	69

Se realizó el análisis bivariado para la SLE con una ventana temporal de 5 años entre las variables RT1/RT2 y RT3/RT4, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los estudios.

Tabla 62.- Resultados del análisis univariable de la SLE a 5 años para variable RT

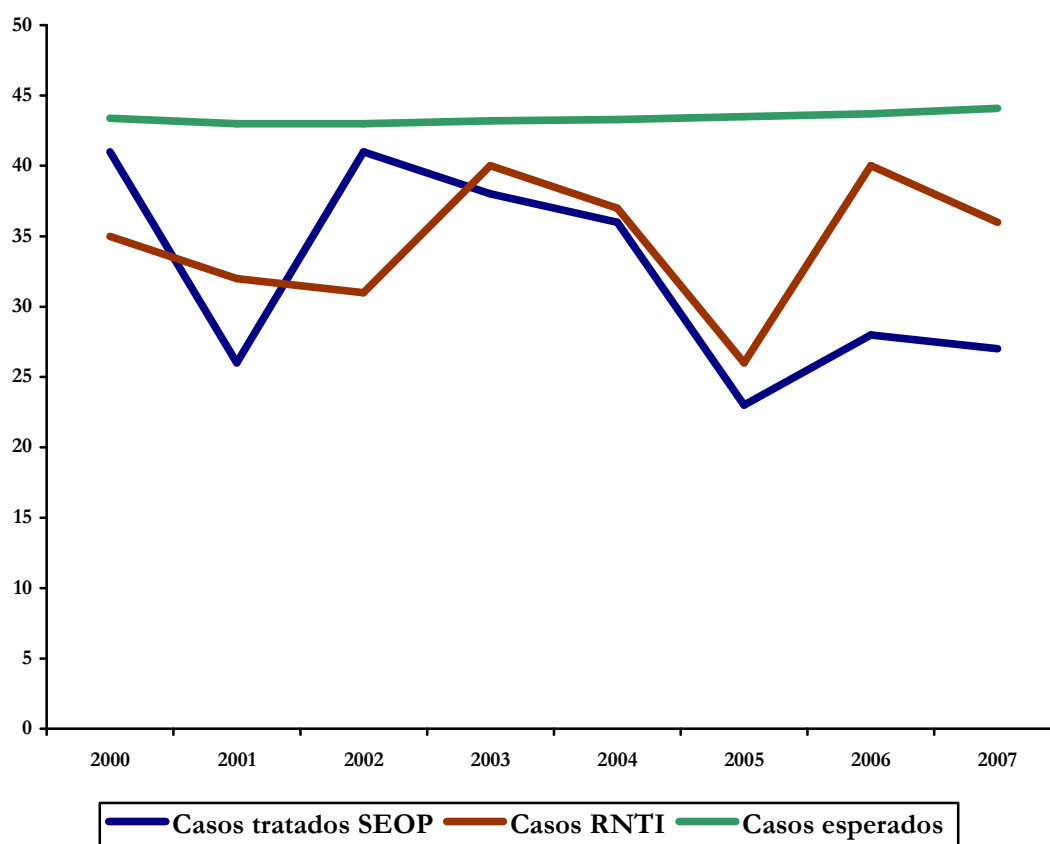
VARIABLE	Nº PACIENTES	Nº EVENTOS	SLE 5 a ± DS (%)	p
RT1	37	0	100	0,09
RT2	29	1	96,5 ± 3,5	
RT3	46	5	89,1 ± 4,6	0,09
RT4	69	10	85,5 ± 4,3	

DISCUSIÓN:

Comparando los datos de este estudio con los del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) y el Instituto Nacional de Estadística (INE), se puede afirmar que entre 1992 y 2008 los pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin (LH) entre los 0 y 18 años en nuestro país se trataron mayoritariamente según los protocolos terapéuticos de la Sociedad de Oncología Pediátrica (SEOP).

Como se ha comentado anteriormente, entre los años 2000 y 2007 se registraron en el RNTI 277 pacientes con LH pediátrico, un 80 % de los casos esperados según datos del RNTI y el INE ($n = 347$), siendo probablemente no notificados los pacientes tratados en unidades no especializadas en Hematología y Oncología Infantil. De los 277 pacientes registrados, la inmensa mayoría ($n = 260$, 93,8 %) recibieron tratamiento según el protocolo de la SEOP vigente en el momento del diagnóstico.

Gráfico 5.- Distribución anual de casos de LH tratados según protocolos SEOP/registrados en RNTI/ esperados según RNTI/INE



Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes incluidos en los protocolos terapéuticos del LH de la SEOP recibió tratamiento en alguna de las 23 unidades de Hematología y Oncología Infantiles distribuidos por las 5 Comunidades Autónomas más pobladas de nuestro país (Andalucía, Cataluña, Madrid, Comunidad Valenciana y Galicia). Un 27,7 % (n= 126) recibieron tratamiento en centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid, seguido de Andalucía (n = 72; 15,7 %) Cataluña (n = 56; 12,2 %), Comunidad Valenciana (n = 44; 9,6 %) y Galicia (n = 39; 8,5 %)

Tabla 63.- Distribución de la población española por CCAA en el año 2008. Fuente: INE

	n	%
Andalucía	8.202.220	17,77
Cataluña	7.364.078	15,95
Comunidad de Madrid	6.271.638	13,59
Comunidad Valenciana	5.029.601	10,90
Galicia	2.784.169	6,03
Castilla y León	2.557.330	5,54
País Vasco	2.157.112	4,67
Canarias	2.075.968	4,50
Castilla-La Mancha	2.043.100	4,43
Región de Murcia	1.426.109	3,09
Aragón	1.326.918	2,87
Extremadura	1.097.744	2,38
Principado de Asturias	1.080.138	2,34
Islas Baleares	1.072.844	2,32
Navarra	620.377	1,34
Cantabria	582.138	1,26
La Rioja	317.501	0,69
Ceuta	77.389	0,17
Melilla	71.448	0,15

Las características clínicas y epidemiológicas al diagnóstico de nuestra muestra coinciden con las recogidas en la literatura, en diferentes registros internacionales y en el estudio realizado por López y colaboradores en nuestro país en 1992 ¹²²

Tabla 64.- Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de LH en España entre 1968 y 1991 (n = 232)

	Porcentaje
Sexo	
Hombre	74
Mujer	26
Síntomas B	
No	61
Si	39
Afectación Bulky	
No	64
Si	36

El LH en la edad pediátrica en este estudio se catalogó como un neoplasia linfoide de predominio en prepúberes y púberes (71,3 % de la muestra con edad igual o superior a 10 años) varones (1,5:1), con escasa repercusión del estado funcional o performance de los pacientes afectados (81 % con Lansky = 100), que debuta en la mayoría de los casos con presencia de linfadenopatías, principalmente supradiafragmáticas (371/456; 82 %), afectación mediastínica en más de dos tercios de los pacientes (n = 281; 61, 6 %) y síntomas B y afectación “bulky” en aproximadamente en 1 de cada 3 (n = 136; 29, 8 % y n = 166; 36, 3 % respectivamente). La afectación extralinfática fue menos frecuente (n = 68; 14,9 %).

Los datos respecto a los subtipos histológicos de nuestros pacientes coinciden también con los recogidos en múltiples publicaciones y en el estudio previamente citado.

Tabla 63.- Características anatomopatológicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de LH en diferentes grupos de trabajo ^{107, 122}

	López y cols (n = 232)	Smith y cols (n = 328)	SEOP (n = 456)
Histología			
Predominio linfocítico	13 %	12 %	17,8
Esclerosis nodular	42 %	70 %	62,6
Celularidad mixta	40 %	14 %	18,7
Deplección linfocítica	4 %	5 %	0,9

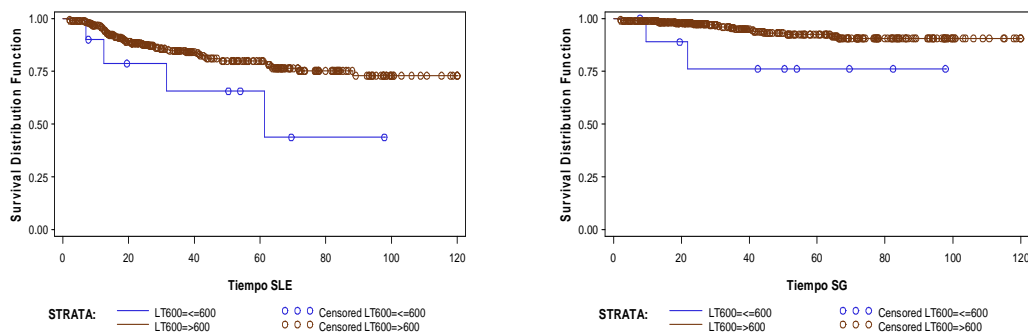
En nuestro trabajo el patrón de LH tipo esclerosis nodular fue el más frecuente globalmente (n = 278; 62,6 %), en ambos sexos (niños 140, niñas 138) y el típico del niño mayor (205/278 pacientes ≥ 5 años). Le siguieron en frecuencia el patrón de celularidad mixta (n = 83; 18,7 %), predominio linfocítico (n = 79; 17, %) y por último el de deplección linfocítica (n = 4; 0,9 %). En los niños más pequeños se presentó con mayor frecuencia el patrón de celularidad mixta (14/31; 45,1%). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y el subtipo histológico, siendo más frecuente el subtipo esclerosis nodular en los pacientes mayores de 5 años, y el de celularidad mixta en los niños más pequeños. También se encontró una asociación significativa entre el sexo masculino y todos los patrones histológicos, siendo más frecuente esta asociación entre el sexo masculino y los patrones celularidad mixta y deplección linfocítica. Todos estos datos (epidemiológicos, clínicos e histológicos) son similares a los recogidos en el documento elaborado por la SEOP en nuestro país en 1992 ¹²² y a los expuestos en una publicación realizada por el Sistema de Información Automatizada de Cancer (Automated Cancer Information System, ACCIS), que recoge datos de 4230 pacientes pediátricos diagnosticados de LH en 19 países europeos (entre ellos, España) en un periodo de 19 años.⁴⁵

Los datos sobre la estadificación coinciden con los de la mayoría de los grupos de trabajo del LH infantil en los países desarrollados, con predominio claro de los estadios localizados (estadio I/II n = 309; 67,7 %) sobre los estadios avanzados, al contrario de lo que ocurre en los pacientes adultos y en los países en vías de desarrollo, donde predominan los estadios III y IV.⁴⁶

Los pacientes con estadios avanzados presentaron con mayor frecuencia otros datos clínicos clásicamente asociados a mal pronóstico (síntomas B, afectación mediastínica y extralinfática), mientras que en los estadios localizados únicamente se encontró una asociación significativa con el subtipo predominio linfocítico, el patrón histológico clásicamente más indolente y benigno.

Respecto a los parámetros analíticos estudiados, también siguen los patrones habitualmente descritos en el LH. La VSG fue significativamente más alta en los pacientes con afectación bulky, mediastínica, extralinfática, patrón esclerosis nodular y enfermedad diseminada (III y IV). También en este grupo de enfermedad avanzada se encontraron cifras de LDH más altas (460,64 vs 438,95; $p = 0,3$) y de linfocitos totales más bajas (2289,89 vs 2611,47; $p = 0,1$) con respecto al grupo de enfermedad localizada (estadio I y II), aunque la asociación entre estas variables no llegó a alcanzar la significación estadística. La VSG elevada (≥ 50 mm en la 1 hora) se estableció como factor pronóstico con significación estadística para la SLE y la SG en el análisis univariable y multivariable. El resto de parámetros analíticos estudiados no se establecieron como factores pronósticos con significación estadística, aunque los pacientes con cifras de linfocitos $\leq 600/\text{mm}^3$ presentaron SLE y SG más bajas, con valores de p cercanos a la significación (SLE $60 \pm 16,3\%$ vs $83,7 \pm 2$ $p = 0,07$; SG $80 \pm 13,3$ vs $94,6 \pm 1,2$ $p = 0,07$)

Gráficos 40 y 41.- Curvas de SLE y SG en función de las cifras de linfocitos totales ($\leq 600/\text{mm}^3$ vs $> 600/\text{mm}^3$)



Las pruebas de estadificación más frecuentemente empleadas fueron las pruebas de imagen (TAC toracoabdominal, Rx de tórax, ecografía abdominal), seguidas de la gammagrafía con Galio. Como se ha dicho previamente, se ha demostrado en diversas publicaciones que ésta última tiene menor especificidad y sensibilidad que las pruebas de imagen para la estadificación inicial del LH, pero es más sensible y específica para la valoración de la remisión completa, ya que es capaz de discernir entre el tejido tumoral y el fibroso/inflamatorio. En nuestra muestra la sensibilidad de la gammagrafía con Ga fue del 76 %, cifra similar a la recogida en la literatura. Rini ¹³⁴ y Kostacoglu ¹³⁵ recogen en sus estudios una sensibilidad de esta prueba del 72 % y 79 % respectivamente.

En los últimos años se ha demostrado la utilidad como prueba tanto para la estadificación inicial como para la valoración de la respuesta al tratamiento la tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodexiglucosa (FDG-PET). ^{133, 134} De hecho, en el protocolo terapéutico que actualmente se sigue en la mayoría de las unidades de Hemato-Oncología Infantil de nuestro país, el **EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group (EuroNet-PHL-C1)**, el FDG-PET desempeña un papel fundamental en la estadificación inicial y su resultado tras 2 ciclos de quimioterapia es un factor determinante para plantearse el tratamiento posterior, eliminando la RT en los casos con respuesta precoz óptima por FDG-PET. Nuestro estudio abarca un periodo de tiempo muy prolongado, desde principios de la década de los 90, cuando no estaban claramente establecidas las indicaciones de esta prueba, por lo que no se incluyeron los datos de estadificación ni respuesta al tratamiento con el FDG-PET, aunque se realizó en un alto porcentaje de pacientes, sobre todo en los pacientes incluidos en el protocolo SEOP EH-003.

Ochenta pacientes de los 456 iniciales fueron excluidos, la mayoría (n = 50) por transgresiones terapéuticas. Un 7,5 % de la muestra total (n = 34) presentó algún tipo de toxicidad secundaria a la administración de quimioterapia, que obligó a modificar el tratamiento y provocó su exclusión del protocolo. Los fármacos más frecuentemente asociados a toxicidad en nuestra muestra fueron el Metotrexate y la Procarbina. El Metotrexate se ha empleado como tratamiento de primera línea en algunos grupos de trabajo ^{112, 113}, pero el Metotrexate a altas dosis (HDMTX) es un fármaco que no se ha usado de forma protocolarizada como una primera línea terapéutica en el LH infantil. En nuestro país se empleó en los 161 pacientes incluidos en los 2 primeros protocolos terapéuticos (SEOP EHNI, SEOP EH-97/2). Se registraron 4 toxicidades renales graves secundarias a la administración de este citostático, lo que supone un 2,5 % de los pacientes tratados con este fármaco. Esta cifra de toxicidad renal es mucho más elevada que la documentada por

otros grupos de trabajo ^{104,108}, en los que se notifican habitualmente toxicidades agudas hematológicas (30-60 % de los pacientes) y gastrointestinales (5-15%), siendo la toxicidad renal excepcional. De hecho, el grupo alemán ha registrado en su estudio piloto GPOH-HD 2002 alteraciones en el aclaramiento de creatinina en un porcentaje mucho menor, un 0,7 % (4/509) de los ciclos de QT administrados. Este elevado porcentaje de casos con toxicidad grave relacionada con la administración del HDTX fue lo que provocó la modificación del protocolo terapéutico hacia otras pautas de quimioterapia (COPP). Además, el análisis que se ha realizado en el presente trabajo en este grupo de pacientes (los incluidos en protocolos con el HDMTX como primera línea terapéutica) ha revelado porcentajes de recidivas y fallecimientos más elevados y probabilidades de supervivencia más bajas que las de los pacientes incluidos en protocolos que no administraban este fármaco, aunque sin llegar a alcanzar este análisis la significación estadística. Con estos datos, en especial los referentes a la toxicidad, parece adecuado no recomendar este citostático como primera opción terapéutica en el LH infantil.

Tablas 64 y 65: Pacientes recidivados y fallecidos en función del protocolo terapéutico empleado

Protocolo	n ^a remisiones	recidivas	% recidivas
SEOP EHNI	84	14	17
SEOP EH-97/2	39	9	23
SEOP EH-99/2	39	4	10,2
SEOP EH-003	197	26	13

Protocolo	n	muertes	% muertes/tratados
SEOP EHNI	86	6	7
SEOP EH-97/2	44	7	16
SEOP EH-99/2	39	3	7,6
SEOP EH-003	207	5	2,4

Tablas 66 y 67.- SLE y SG a 10 años en función del protocolo terapéutico empleado (n = 374)

Protocolo	SLE \pm DS (%)	p
SEOP EHNI	80,23 \pm 4,3	0,26
SEOP EH-97/2	72,73 \pm 6,8	
SEOP EH-99/2	87,18 \pm 5,4	
SEOP EH-003	85,85 \pm 2,4	

Protocolo	SG \pm DS (%)	p
SEOP EHNI	93,02 \pm 2,8	0,06
SEOP EH-97/2	84,09 \pm 5,6	
SEOP EH-99/2	92,31 \pm 4,3	
SEOP EH-003	97,56 \pm 1,1	

La toxicidad secundaria a la Procarbicina registrada en nuestra muestra fue mucho menor (10/456, 0,2 %), y de menor intensidad (hipersensibilidad cutánea leve).

Las cifras de pacientes refractarios, recidivados y fallecidos de nuestra población también se asemejan a las recogidas por otros grupos de trabajo y publicaciones.

Tabla 68.- Porcentajes de recidiva, refractarios y fallecidos en diferentes grupo de trabajo

	López y cols (n = 232)	Smith y cols (n = 328)	SEOP (n = 456)
Recidivas	13 %	15 %	14,7 %
Refractarios	4 %	-	2,7 %
Fallecidos	3 %	6 %	5,5 %

Diez pacientes (2,7 %) presentaron enfermedad refractaria al tratamiento combinado. El 14,7 % de los pacientes que alcanzaron la remisión (n = 53) recidivaron, con un tiempo medio de recidiva de 26,2 meses (IC 95 % (20,74 - 31,71); Mediana 17,70;

DS 19,90). Veintiún pacientes (5,5 %) de los que recibieron tratamiento con los protocolos SEOP fallecieron, con tiempo medio hasta el fallecimiento de 27,33 meses (IC 95 % (18,43 - 36,23); Mediana 28,05; DS 19,54). De los 21 fallecidos, 4 lo hicieron en los primeros 45 días desde el diagnóstico, mayoritariamente por complicaciones infecciosas más que por la propia enfermedad (3 infecciones, 1 progresión de enfermedad). El resto lo hicieron por progresión más tardía de la enfermedad (n= 5), y más frecuentemente tras recidiva (n = 12).

Respecto a la quimioterapia hay que decir que en general los tratamientos fueron bien tolerados, con pocos retrasos en su administración y complicaciones, en general leves (fiebre, estomatitis) en un intervalo de porcentaje de pacientes que osciló entre un 0 y un 26 %. La complicación más frecuentemente registrada fue la fiebre.

Tabla 69.- Intervalos y porcentajes de pacientes con retraso y complicaciones en relación con la administración de QT

Protocolo	Pacientes con retraso en QT	Pacientes con complicaciones
SEOP EHNI	4-5 (4,6-5,8 %)	7-16 (14,9-19 %)
SEOP EH-97/2	1-2 (2,2-4,5 %)	0-4 (0-11 %)
SEOP EH-99/2	1-4 (2,5-10,2 %)	4-6 (10-17 %)
SEOP EH-003	13-14 (6,2-6,7 %)	38-54 (19-26 %)

La respuesta adecuada precoz (remisión tras 4 ciclos de quimioterapia) de la población a estudio fue elevada, tanto de manera global (76 %), como en el estudio por protocolos.

Tabla 69.- Número de remisiones tras cuatro ciclos de QT en función del protocolo

Protocolo	% remisiones
SEOP EHNI	83,3
SEOP EH-97/2	75
SEOP EH-99/2	56
SEOP EH-003	77,7

En los pacientes que no evolucionaron favorablemente esta respuesta fue claramente peor que en el conjunto de la muestra. En los 53 pacientes recidivados y en los 21 fallecidos la respuesta fue subóptima (21/53, 40 % y 5/21, 24 %). Estos resultados refuerzan la hipótesis de que la respuesta adecuada precoz es un marcador pronóstico de evolución favorable en el LH.

La RT se empleó en la mayoría de los pacientes de este estudio (252/376; 67 %). En los 3 primeros protocolos terapéuticos era obligatoria, únicamente no se empleó en 4 pacientes que fallecieron en los primeros 45 días del inicio del tratamiento. En el último protocolo se administró en el 42 % de los pacientes (87/207), en función de una serie de criterios clínicos, de estadificación y de respuesta al tratamiento. La dosis media de RT administrada de toda la muestra fue de 26,50 Gy (IC 95 % (25,72 – 27,32); DS 6,23), siendo esta dosis tumoricida (≥ 30 Gy) en un 25 % de los pacientes irradiados (65/252), en los que se objetivó tumor residual significativo al finalizar la QT. Al igual que el tratamiento sistémico, la RT fue en general bien tolerada por los pacientes, siendo los principales efectos secundarios gastrointestinales y cutáneos.

Respecto al estudio de supervivencia se ha de decir que los resultados de nuestro estudio también coinciden con los descritos por otros grupos de trabajo, y los datos del RNTI, con probabilidades de SLE y SG a 10 años elevadas (SLE $83,2 \pm 1,9$ %; SG $94,4 \pm 1,2$ %), siendo estos resultados superiores, como se ha citado previamente, aunque sin significación estadística, en el protocolo más actual, el SEOP EH-003.

Tabla 70.- SLE y SG de diferentes grupos de trabajo sobre LH pediátrico

Grupo	SLE (%)	SG (%)	Seguimiento
<u>Stanford</u> ¹¹⁵	69-100	85-100	10 años
<u>SFOP</u> ¹⁰⁰	90		4 años
<u>St. Jude Research Hospital</u> ¹¹⁶	96	96	5 años
<u>Stanford/St. Jude/Dana Farber</u> ^{112, 116}	93-97	99-100	5 años
<u>US Children Cancer Group</u> ¹⁰⁸	100	100	3 años
<u>German Multicenter HD-90</u> ¹⁰⁴	94	99	5 años
<u>German Multicenter HD-95</u> ¹¹¹	93-94	97	5 años
<u>POG</u> ¹¹⁸	79	92	5 años
<u>RNTI</u>	-	84 - 98	23 años
<u>SEOP</u>	83	94	16 años

En el análisis univariable de toda la muestra se establecieron como factores pretratamiento pronósticos con significación estadística, tanto para la SLE como para la SG, con una ventana temporal de 10 años, la presencia de síntomas B, la afectación bulky, mediastínica, extralinfática, la VSG ≥ 50 mm en la 1ª hora, el patrón esclerosis nodular y el estadio IV. En el análisis multivariante continuaron siendo factores pronósticos para la SLE la VSG ≥ 50 mm en la 1ª hora, la afectación extralinfática y la afectación bulky. Mediante la creación de un índice pronóstico se estableció una relación inversamente proporcional entre la combinación de estos factores pronósticos y la supervivencia, con

SLE y SG significativamente más bajas en los pacientes que presentaban la combinación de los 3 factores pronósticos al diagnóstico.

En el grupo de pacientes pertenecientes al protocolo SEOP EH-003, en los que la administración de RT no era mandatoria, como en los 3 primeros, se realizó también el estudio de supervivencia (SLE a 5 años) en función de la administración de este tratamiento, sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a la supervivencia (no RT 88,3 % vs RT 85,3 %, $p = 0,99$). Este resultado probablemente es poco valorable, ya que los pacientes de los dos grupos no son comparables, incluyendo el grupo que recibió RT a los pacientes de peor pronóstico (estadios avanzados y mala respuesta al tratamiento quimioterápico). Para intentar establecer grupos comparables se crearon 4 variables en función de diferentes características clínicas, analíticas y de respuesta al tratamiento, dos de ellas (RT 1 y RT3) incluyendo a los pacientes de los 3 primeros protocolos que no habrían recibido RT si hubiesen pertenecido al protocolo SEOP EH-003 y las otras dos con los pacientes del protocolo SEOP EH- 003 que no recibieron RT (RT2 y RT4). La diferencia entre estos cuatro grupos se basaba únicamente en las pautas de quimioterapia empleadas, siendo 2 OPPA/OEPA + 2 COMP en las variables RT2 y RT4, y otras pautas de quimioterapia en las variables RT1 /RT3, en función del protocolo terapéutico al que perteneciesen.

Tabla 61.- Pautas de quimioterapia en los pacientes incluidos en cada una de de las variables RT

	n	2 OPPA+ 2 COMP	2 COMP + 2 OPPeA	2 COMP + 2 OPPeA	2 OPPA/OEPA + 2 COMP
RT1	37	24	7	6	-
RT2	29	-	-	-	29
RT3	46	26	11	9	-
RT4	69	-	-	-	69

Se comparó la SLE entre las variable RT1/RT2, y RT3/RT4 sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los estudios.

Tabla 71.- SLE a 5 años de variables RT1/RT2 y RT3/RT4

Variable	SLE \pm DS	P
RT1	100	0,09
RT2	96,5 \pm 3,5	
RT3	89,1 \pm 4,6	0,09
RT4	85,5 \pm 4,3	

Todos los pacientes de estadios localizados (estadios I y II), sin factores de riesgo (no síntomas B, no afectación mediastínica, no afectación extralinfática, no afectación bulky, no adenopatías infradiafragmáticas, TAC torácico normal, VSG \leq 50 mm en la 1ª hora y respuesta adecuada precoz) presentaron SLE elevadas, independientemente de la administración de RT (no RT SLE 100, RT 96,5 %, $p = 0,09$). Tampoco se encontraron diferencias de supervivencia ($p = 0,09$) en función de la administración de RT en pacientes con algún factor de riesgo pretratamiento y/o estadios intermedios (estadio IB, IIB no extralinfático, IIIA no extralinfático, estadio IA o IIA con afectación mediastínica, extralinfática, adenopatías infradiafragmáticas, TAC torácico patológico y, VSG $>$ 50 mm en la 1ª hora y respuesta adecuada precoz), con SLE de 89 % en los casos en los que no se administró RT y 85 % en los irradiados. Si bien es cierto que no son grupos totalmente comparables, dadas las diferencias entre las pautas de quimioterapia, con estos resultados, junto con los del análisis de supervivencia por protocolos, en los que no se encontraron diferencias de supervivencia entre los pacientes incluidos en protocolos que irradiaban a todos los enfermos de forma sistemática con respecto a aquellos en los que si se seleccionaba el grupo que se irradiaba, no parece justificado recomendar la administración indiscriminada de RT en todos los pacientes con LH. Esta conclusión refuerza la teoría actual de la terapia adaptada al riesgo y a la respuesta, es decir, la combinación de los diferentes factores pretratamiento y de respuesta al mismo deben orientarnos para adaptar el tratamiento a cada paciente con el objetivo de conseguir los mejores resultados en cuanto a supervivencia sin aumentar la morbilidad secundaria. El grupo alemán en el estudio **GPOH HD95** obtuvo resultados muy similares a éstos, que le permitieron

recomendar la abstención de la RT en los pacientes de bajo riesgo (Estadios IA y IIA) con respuesta adecuada, al no encontrar diferencias en el estudio de supervivencia en este grupo con o sin administración de RT (97 % no RT, 94 % RT, $p > 0,05$).

Respecto al estudio de los efectos secundarios durante el seguimiento hemos de decir que, a pesar de que el número de eventos recogidos es mucho menor que el esperado (como se dijo previamente, la no notificación de los efectos secundarios no era motivo de exclusión del protocolo), sí que la distribución de éstos es la misma que la recogida por la literatura.⁷⁷⁻⁹³ Los principales efectos secundarios se notificaron a nivel endocrino (función tiroidea y gonadal), cardiopulmonar y sistema musculoesquelético.

En nuestra muestra llama la atención la ausencia prácticamente total de notificación de segundas neoplasias (se registró un solo caso). Como se ha comentado previamente, según diferentes publicaciones^{95,97} se describe una mayor incidencia de tumores en los pacientes que reciben radioterapia a altas dosis (≥ 30 Gy) como parte del tratamiento del LH, y en nuestra población estas dosis se emplearon en una pequeña proporción de pacientes, un 17 % (65/376), lo que podría explicar en parte la baja incidencia. De hecho, el único paciente en el que se notificó la aparición de una segunda neoplasia, un carcinoma tiroideo, recibió RT a dosis tumoricida (36 Gy) en el área cervical. De todos modos, probablemente la cifra de segundos tumores notificada en este estudio es menor a la real porque, como recoge la literatura^{94,95}, la mayoría de las segundas neoplasias, especialmente los tumores sólidos, se registran tras un intervalo de seguimiento largo (10-20 años) y aunque el seguimiento medio global de nuestra muestra es prolongado (82 meses), la mayoría de los pacientes pertenecen al protocolo terapéutico más reciente, el SEOP EH-003, en el que el seguimiento medio es menor (47 meses). Además, como se ha citado previamente, la ausencia de datos sobre el seguimiento no se estableció como criterio de exclusión del estudio, con lo que podría existir un sesgo en el adecuado registro de estos eventos.

CONCLUSIONES

1. Entre 1992 y 2008 el LH infantil (entre 0 y 18 años) en España se ha tratado mayoritariamente según los protocolos terapéuticos de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP)
2. Las características clínicas, epidemiológicas, analíticas, histológicas y de estadificación de los pacientes con LH infantil en nuestro país siguen los patrones de los países desarrollados. En este estudio se concluye que el LH en la edad pediátrica en España es una enfermedad de predominio en prepúberes y púberes (71,3 % con edad igual o superior a 10 años), varones (1,5:1), que debuta en la mayoría de los casos con presencia de linfadenopatías, principalmente supradiafragmáticas (82 %), estadios poco avanzados (67,7 %), afectación mediastínica en más de dos tercios de los pacientes (61,6 %), síntomas B y afectación “bulky” en aproximadamente en 1 de cada 3 (29,8 % y 36,3 % respectivamente) y predominio del subtipo esclerosis nodular (62,6 %) en el estudio histológico.
3. El Metotrexate a altas dosis (HDMTX) como primera línea de tratamiento tiene una elevada morbilidad, principalmente renal. El resto de los tratamientos quimioterápicos empleados en este estudio y la radioterapia han presentado escasa toxicidad y buena tolerancia.
4. Los resultados de probabilidad de supervivencia global y supervivencia libre de eventos del LH tratados según los protocolos terapéuticos de la SEOP son altos (83 % y 94 % a 16 años, respectivamente) sin encontrarse diferencias significativas entre los diferentes protocolos terapéuticos empleados a lo largo de los años y siendo similares a los de los principales grupos cooperativos internacionales.
5. La supervivencia y supervivencia libre de eventos no han disminuido con la utilización de protocolos que no administran radioterapia a pacientes de bajo riesgo que alcanzan la remisión tras cuatro ciclos de quimioterapia.
6. Los factores pretratamiento asociados a una menor supervivencia y supervivencia libre de eventos son la presencia de síntomas B, la afectación bulky, mediastínica, extralinfática, la VSG ≥ 50 mm en la 1ª hora, el patrón esclerosis nodular y el estadio IV.

7. Mediante la creación de un índice pronóstico se ha establecido una relación inversamente proporcional entre la presencia al diagnóstico de tres parámetros clínicos y analíticos (afectación bulky, extralinfática y VSG ≥ 50 mm en la 1ª hora) y la probabilidad de supervivencia global y supervivencia libre de eventos, siendo ambas significativamente menores en el caso de presentar el paciente los 3 factores al diagnóstico. La presencia de estos factores, junto con otros parámetros, como la respuesta al tratamiento, podría emplearse como guía para intentar individualizar el tratamiento del LH en el paciente pediátrico, con el objetivo de mantener las cifras elevadas de supervivencia sin aumentar el riesgo de morbilidad secundaria.

ANEXOS:

Modelo de hojas de recogida de datos: Protocolo SEOP EH-003

EH-SEOP.OO3 Hoja RD 1: DIAGNOSTICO (I)

Apellidos, nombre:

Hospital:

SEXO	Niño		Niña	
------	------	--	------	--

Edad al diagnostico: años

Performance:

	DIA	MES	AÑO
Fecha de nacimiento			
Fecha del primer síntoma			
Fecha del diagnostico definitivo			

Síntomas relacionados con la enfermedad (Según Ann Arbor)

	SI	NO
Pérdida de peso > 10% en 6 meses		
Fiebre no explicada > 38ª		
Sudación nocturna		

Datos analíticos

VSG	
LDH	
Fosfatasa alcalina	
Linfocitos totales	

Exploración, localización, tamaño

	NO	SI	Cm			
Hepatomegalia						
Esplenomegalia						
extralinfático						
Mediastínico						
Bulky			Bulky adenopatías		Bulky mediastino	

Estadio

I	
II	
III	
IV	

EH-SEOP.003 Hoja RD 2 DIAGNOSTICO (II)

Apellidos, nombre:

Hospital:

Anatomía Patológica

Celularidad mixta	
Esclerosis nodular	
Predominio linfocítico	
Deplección linfocítica	

Descripción de adenopatías patológicas (>1cm) palpables

	SI/NO	TAMAÑO (Dos diámetros en cm)
Cervical/supraclavicular derecha		
Cervical/supraclavicular izquierda		
Axila derecha		
Axila izquierda		
Inguinal derecha		
Inguinal izquierda		
Otra (palpable) *		

*Describir la localización y el tamaño:

	NO HECHO	NORMAL	PATOLOGICO
Rx TORAX			
TC TORAX			
RM TORAX			
ECO ABDOMEN			
TC ABDOMEN			
RM ABDOMEN			
GG ÓSEA			
GG GALIO			
MÉDULA ÓSEA			

Apellidos, nombre:

Hospital:

Hallazgos anormales en el tórax (Rx, Tc o RM)

	NO	SI
Mediastino		
Hilio derecho		
Hilio izquierdo		
Pulmón derecho		
Pulmón izquierdo		
Pleura derecha		
Pleura izquierda		
Pericardio		

Hallazgos anormales en el abdomen (Eco, TC o RM)

	NO	SI
Lesiones ocupantes en hígado		
Lesiones ocupantes en bazo		
Adenopatías hilio hepático		
Adenopatías hilio esplénico		
Adenopatías paraaorticas		
Adenopatías mesentéricas		
Adenopatías ilíacas		
Otras adenopatías *		

* Otra adenopatía, describir localización:

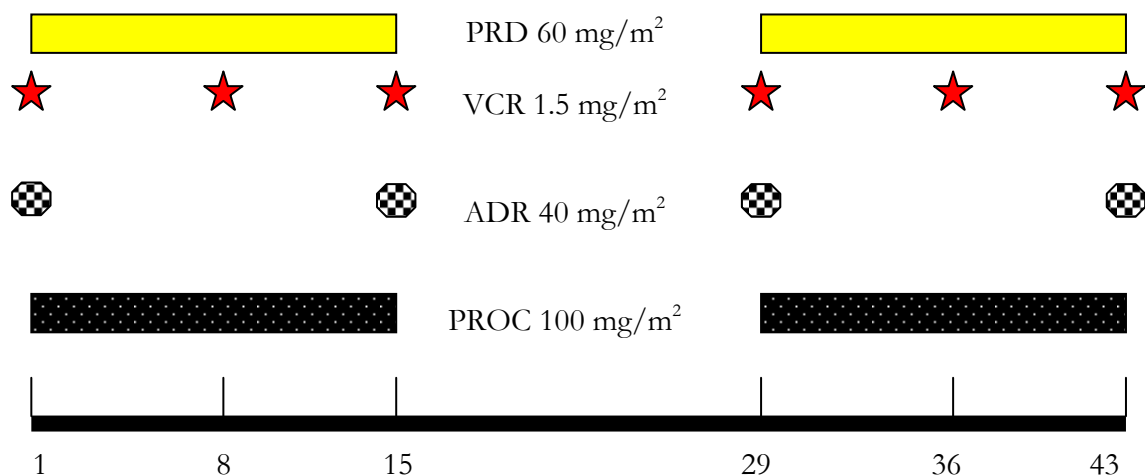
Grupo terapéutico

1	
2	
3	

EH-SEOP.003 Hoja **RD 4** (Niñas) **PRIMER Y SEGUNDO OPPA (I)**

Apellidos, nombre:

Hospital:



	DÍA	MES	AÑO
Fecha inicio 1º OPPA			
Fecha inicio 2ª OPPA			

Si retraso de inicio del 2º OPPA indicar:

Número de días:

Motivo:

	NO	SI	Nº de DIAS
Utilización de G-CSF previo al 2º OPPA			

Efectos secundarios

	NO	SI
Primer OPPA		
Segundo OPPA		

	1º OPPA		2º OPPA	
	NO	SI	NO	SI
Fiebre/infección				
Estomatitis grave				
Neuropatía severa				
Utilizac Vinblastina				
Exantema				
Otra *				

* Si otra toxicidad, especificar:

EH-SEOP.003 Hoja RD.5 (Niñas) PRIMER Y SEGUNDO OPPA (II)**Apellidos, nombre:****Hospital:****Tolerancia de los dos OPPA**

	BUENA	REGULAR	MALA
PRIMER OPPA			
SEGUNDO OPPA			

Situación al finalizar los 2 OPPA (Poner en cada región afecta al diagnostico, el número que corresponda al finalizar los dos OPPA, según la clave indicada abajo. Si no se ha realizado una prueba diagnóstica para valorar una determinada afectación inicial, poner 7)

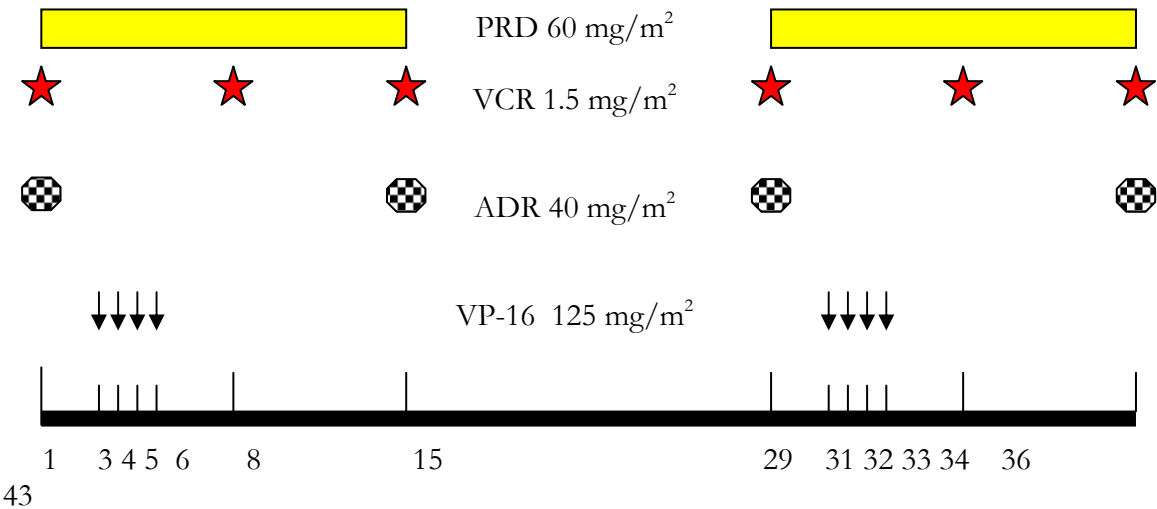
1= RC 2= RcnoC 3= BRP 4= RP 5= EE 6= PROGRESION 7=NO VALORABLE

A. Cervical/supraclavicular derecha		Inguinal izquierda	
A. Cervical supraclavicular izquierda		Hilio esplénico	
A. Axilar derecha		A. Paraaorticas	
A. Axilar izquierda		A. Mesentéricas	
Mediastino/hilio pulmonar		A. Ilíacas	
Pulmón derecho		Hueso	
Pulmón izquierdo		Médula ósea	
Hígado		Bazo	
Inguinal derecha		Otra *	

* Si otra especificar región afecta y situación:

Apellidos, nombre:

Hospital:



	DÍA	MES	AÑO
Fecha inicio 1º OEPA			
fecha inicio 2ª OEPA			

Si retraso de inicio del 2º OEPA indicar:

Número de días:

Motivo:

	NO	SI	Nº de DIAS
Utilización de G-CSF previo al 2º OEPA			

Efectos secundarios

	NO	SI
Primer OEPA		
Segundo OEPA		

	1º OEPA		2º OEPA	
	NO	SI	NO	SI
Fiebre/infección				
Estomatitis grave				
Neuropatía severa				
Utilizac Vinblastina				
Exantema				
Otra *				

* Si otra toxicidad, especificar:

EH-SEOP.003 Hoja RD 7 (Niños) PRIMER Y SEGUNDO OEPA (II)**Apellidos, nombre:****Hospital:****Tolerancia de los dos OEPA**

	BUENA	REGULAR	MALA
PRIMER OEPA			
SEGUNDO OEPA			

Situación al finalizar los 2 OEPA (Poner en cada región afecta al diagnóstico, el número que corresponda al finalizar los dos OEPA, según la clave indicada abajo. Si no se ha realizado una prueba diagnóstica para valorar una determinada afectación inicial, poner 7)

1= RC 2= RcnoC 3= BRP 4= RP 5= EE 6= PROGRESION 7=NO VALORABLE

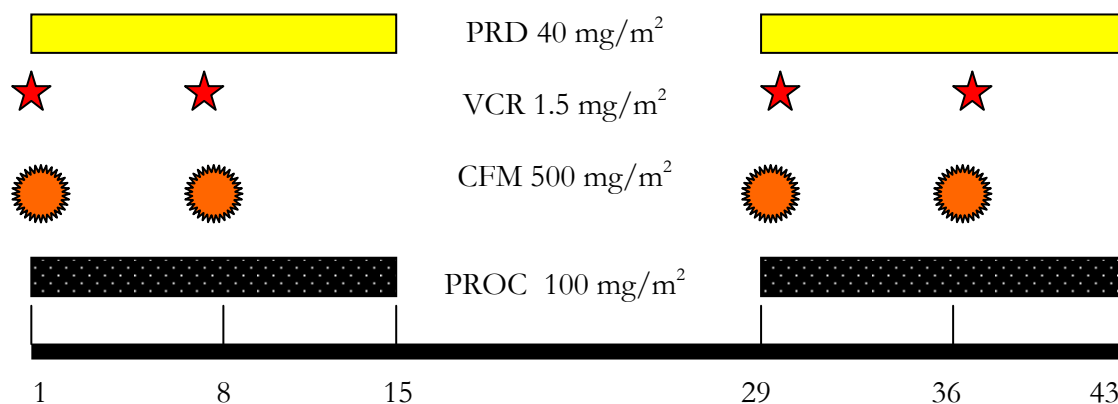
A. Cervical/supraclavicular derecha		Inguinal izquierda	
A. Cervical supraclavicular izquierda		Hilio esplénico	
A. Axilar derecha		A. Paraaorticas	
A. Axilar izquierda		A. Mesentéricas	
Mediastino/hilio pulmonar		A. Ilíacas	
Pulmón derecho		Hueso	
Pulmón izquierdo		Médula ósea	
Hígado		Bazo	
Inguinal derecha		Otra *	

* Si otra especificar región afecta y situación:

EH-SEOP.003 Hoja RD PRIMER Y SEGUNDO COPP (I)

Apellidos, nombre:

Hospital:



	DÍA	MES	AÑO
Fecha inicio 1º COPP			
fecha inicio 2ª COPP			

Si retraso de inicio del 1º COPP indicar:

Número de días:

Motivo:

Si retraso de inicio del 2º COPP indicar:

Número de días:

Motivo:

	NO	SI	Nº de DIAS
Utilización de G-CSF previo al 1º COPP			
Utilización de G-CSF previo al 2º COPP			

Efectos secundarios

	NO	SI
Primer COPP		
Segundo COPP		

	1º COPP		2º COPP	
	NO	SI	NO	SI
Fiebre/infección				
Estomatitis grave				
Neuropatía severa				
Utilizac Vinblastina				
Exantema				
Otra *				

* Si otra toxicidad, especificar:

EH-SEOP.003 Hoja RD 9 PRIMER Y SEGUNDO COPP (II)**Apellidos, nombre:****Hospital:****Tolerancia de los dos COPP**

	BUENA	REGULAR	MALA
PRIMER COPP			
SEGUNDO COPP			

Situación al finalizar los 2 COPP (Poner en cada región afecta al diagnóstico, el número que corresponda al finalizar los dos COPP, según la clave indicada abajo. Si no se ha realizado una prueba diagnóstica para valorar una determinada afectación inicial, poner 7)

1= RC 2= RcnoC 3= BRP 4= RP 5= EE 6= PROGRESION 7=NO VALORABLE 8= RECIDIVA

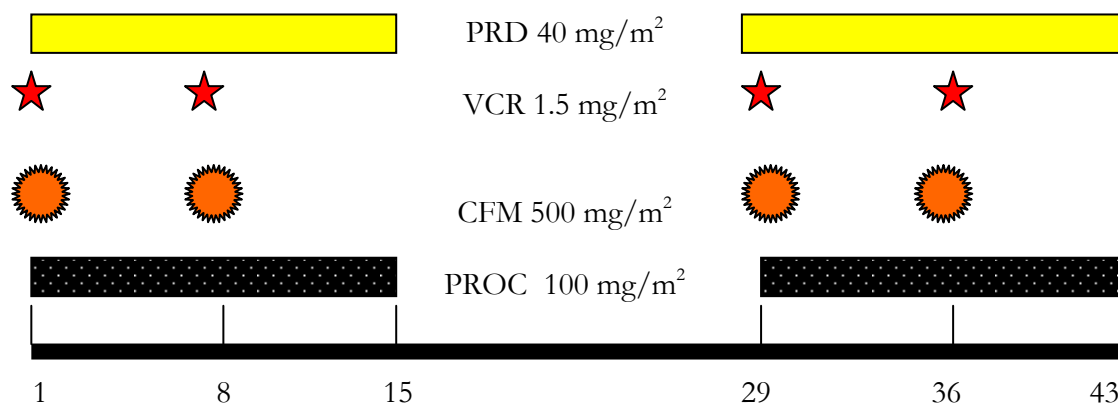
A. Cervical/supraclavicular derecha		Inguinal izquierda	
A. Cervical supraclavicular izquierda		Hilio esplénico	
A. Axilar derecha		A. Paraaorticas	
A. Axilar izquierda		A. Mesentéricas	
Mediastino/hilio pulmonar		A. Ilíacas	
Pulmón derecho		Hueso	
Pulmón izquierdo		Médula ósea	
Hígado		Bazo	
Inguinal derecha		Otra *	

* Si otra especificar región afecta y situación:

EH-SEOP.003 Hoja **RD 10** TERCER Y CUARTO COPP (I)

Apellidos, nombre:

Hospital:



	DÍA	MES	AÑO
Fecha inicio 3º COPP			
fecha inicio 4ª COPP			

Si retraso de inicio del 3º COPP indicar:

Número de días:

Motivo:

Si retraso de inicio del 4º COPP indicar:

Número de días:

Motivo:

	NO	SI	Nº de DIAS
Utilización de G-CSF previo al 3º COPP			
Utilización de G-CSF previo al 4º COPP			

Efectos secundarios

	NO	SI
Tercer COPP		
Cuarto COPP		

	3º COPP		4º COPP	
	NO	SI	NO	SI
Fiebre/infección				
Estomatitis grave				
Neuropatía severa				
Utilizac Vinblastina				
Exantema				
Otra *				

* Si otra toxicidad, especificar:

EH-SEOP.003 Hoja RD 11 TERCER Y CUARTO COPP (II)**Apellidos, nombre:****Hospital:****Tolerancia de los dos COPP**

	BUENA	REGULAR	MALA
TERCER COPP			
CUARTO COPP			

Situación al finalizar los 2 COPP (Poner en cada región afecta al diagnóstico, el número que corresponda al finalizar los dos COPP, según la clave indicada abajo.

1= RC 2= Rcnoc 3= BRP 4= RP 5= EE 6= PROGRESION 7= RECIDIVA

A. Cervical/supraclavicular derecha		Inguinal izquierda	
A. Cervical supraclavicular izquierda		Hilio esplénico	
A. Axilar derecha		A. Paraaorticas	
A. Axilar izquierda		A. Mesentéricas	
Mediastino/hilio pulmonar		A. Ilíacas	
Pulmón derecho		Hueso	
Pulmón izquierdo		Médula ósea	
Hígado		Bazo	
Inguinal derecha		Otra *	

* Si otra especificar región afecta y situación:

EH-SEOP.003 Hoja RD 12 RADIOTERAPIA (I)**Apellidos, nombre:****Hospital:****Fecha de inicio:****Dosis administrada (en Gy)**

A. Cervical/supraclavicular derecha		Inguinal izquierda	
A. Cervical supraclavicular izquierda		Hilio esplénico	
A. Axilar derecha		A. Paraaórticas	
A. Axilar izquierda		A. Mesentéricas	
A. Mediastino/hilio pulmonar		A. Ilíacas	
Pulmón derecho		Hueso	
Pulmón izquierdo		Médula ósea	
Hígado		Bazo	
Inguinal derecha		Otra *	

* Si otra especificar localización y dosis:

	NO	SI	Nº DÍAS
Interrupción del tratamiento*			

* Si interrupción, especificar motivo:

	NO	SI
Efectos secundarios agudos *		

* Si efectos secundarios agudos especificar:

EH-SEOP.003 Hoja RD 13 RADIOTERAPIA (II)**Apellidos, nombre:****Hospital:**

Situación ocho semanas después de finalizar la radioterapia: (Poner en cada región afecta al diagnóstico, el número que corresponda al finalizar la radioterapia, según la clave indicada abajo.

1= RC 2= RcnoC 3= BRP 4= RP 5= EE 6= PROGRESION 7= RECIDIVA

A. Cervical/supraclavicular derecha		Inguinal izquierda	
A. Cervical supraclavicular izquierda		Hilio esplénico	
A. Axilar derecha		A. Paraaorticas	
A. Axilar izquierda		A. Mesentéricas	
A. Mediastino/hilio pulmonar		A. Ilíacas	
Pulmón derecho		Hueso	
Pulmón izquierdo		Médula ósea	
Hígado		Bazo	
Inguinal derecha		Otra *	

* Si otra especificar región afecta y situación:

EH-SEOP.003 Hoja RD 14 ACTUALIZACIÓN (I)**Apellidos, nombre:****Hospital:**

	Día	Mes	Año
Fecha de actualización			
Fecha de fin de tratamiento			

Situación del paciente:

1º RC	
RcnoC	
BRP	
RP	
EE	
PROGRESION	
RECIDIVA	
FALLECIDO	

	NO	SI
UTILIZACION DE RADIOTERAPIA		

Si recidiva:

DIA	MES	AÑO

Localización:

Zona irradiada	
Zona no irradiada	

Describir localización de la recidiva:

EH-SEOP.003 Hoja RD 15 ACTUALIZACIÓN (II)

Apellidos, nombre:

Hospital:

Si fallecido:

DIA	MES	AÑO

Motivo:

Por la E. De Hodgkin	
Complicación del tratamiento	
Otra causa *	

* Si otra causa describir:

SUPERVIVENCIA (meses desde el dco hasta la fecha de actualización o la muerte):

SLI (meses desde el dco hasta la fecha de actualización o aparición de un incidente):

Secuelas:

NO	
SI	

Función cardíaca	
Función pulmonar	
Función tiroidea	
Función ovárica/testicular	
Función renal	
Crecimiento y desarrollo	
Segundo tumor o leucemia	
Otra *	

* Describir el tipo de alteración:

ANEXOS:

Consentimientos de los centros informantes

El Doctor Jose Luis Vivanco, del Hospital Universitario 12 de Octubre autoriza a la Dra. Rodríguez- Vigil para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'JL Vivanco', written over a faint horizontal line.

Fdo. Dr. Jose Luis Vivanco

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA.MERCEDES GUIBELALDE
Hospital Materno-Infantil "Son Dureta"
Hemato-Oncología pediátrica (pl. EB2a)
C/. Andrea Doria, s/n
07014 - PALMA DE MALLORCA
Telf.: 97175000 ext. 75999
Fax: 971175030
e-mail: oncoped@hsd.es

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo

Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Mercedes Guibelalde, del Hospital Materno-Infantil Son Dureta, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

según la ley de
Protección de Datos
con el cumplimiento

Fdo: Dra. Mercedes Guibelalde

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org -

DRA. PURIFICACIÓN GARCÍA MIGUEL
Oncología Pediátrica
Hospital Infantil "La Paz"
Pº. de la Castellana nº 261
28046 - MADRID.
E-Mail: 37361@eresmas.net
FAX: 91-7277033
Tlf: 91 7277223

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo



Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Purificación García Miguel, del Hospital Infantil "La Paz", autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dra. Purificación García Miguel

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DR. JOSÉ MIGUEL COUSELO SÁNCHEZ
Hospital Xeral de Galicia
Dpto. de Pediatría
Calle Galeras, s/ nº
15705 - SANTIAGO DE COMPOSTELA
(LA CORUÑA)
e-mail: pdcous@uscmil.usc.es

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo

Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

El Dr. José Miguel Couselo Sánchez, del Hospital Xeral de Galicia, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo. Dr. José Miguel Couselo Sánchez

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. ANTUÑA - DR. GALBE SADA
Dpto. de Pediatría
Hospital Central de Asturias
C/. Celestino Villamil s/nº
33006 - OVIEDO
e-mail: oncoped@hca.es
Tel. 985108000/985106100

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo





Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Antuña y el Dr. Galbe Sada, del Hospital Central de Asturias, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dra. Antuña/Dr. Galbe Sada

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre"
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID.
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. NESTORA MARTÍN RAMOS
Oncología Pediátrica
Hospital del Niño Jesús
Avda. de Menéndez Pelayo, 65
28009 - MADRID

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo

Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Nestora Martín Ramos, del Hospital del Niño Jesús, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo: Dra. Nestora Martín Ramos

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. Mª CONSUELO CALVIÑO COSTAS
Hospital Xeral-Calde
Dpto. de Pediatría
C/. Severo Ochoa, s/nº
27004 - LUGO

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

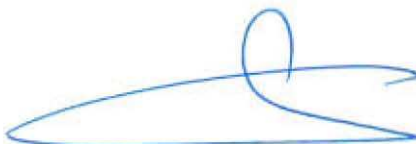
Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo



Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Mª Consuelo Calviño Costas, del Hospital Xeral-Calde, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dra. Mª Consuelo Calviño Costas

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DR. FUSTER
Oncología Pediátrica
Hospital "Virgen de la Arrixaca"
El Palmar.
Ctra. Madrid-Cartagena, s/nº
30010 - MURCIA
Tlf: 968369623 FAX: 968369623
e-mail: josel.fuster@carm.es
maria.Bermúdez@carm.es

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

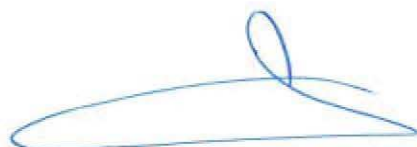
Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo



Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

El Dr. Fuster, del Hospital Virgen de la Arrixaca, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

 **Cias0801935035-Z**
Dr. D. José Luis Fuster Soler
Col. 39/04970-1

Fdo: Dr. Fuster

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DR. JOSE JAVIER URIZ
Oncología Pediátrica
Hospital Infantil "Ntra. Sra. De Aránzazu"
Pº Dr. Beguiristain, s/nº
20014 - SAN SEBASTIÁN/DONOSTIA

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo

Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

El Dr. Jose Javier Uriz, del Hospital Infantil Nuestra Señora De Aránzazu, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo: Dr. Jose Javier Uriz

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. Mª LUISA AYMERICH RICO
Oncología Pediátrica
Hospital "Xeral - Cies"
C/. Pizarro nº 22
36204 - VIGO (PONTEVEDRA)
e-mail: layme@unicies.cesga.es

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo



Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Mª Luisa Aymerich Rico, del Hospital "Xeral - Cies", autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dra. Mª Luisa Aymerich Rico

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID.
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DR. JAUME MORA GRAUPERA
Servicio de Oncología Pediátrica
Hospital "Sant Joan de Déu"
Passeig de Sant Joan de Déu nº 2
08950 -ESPLUGUES DE LLOBREGAT
BARCELONA.
e-mail: jmora@hsjdbcn.org

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

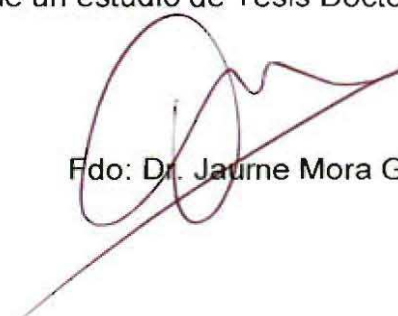
Muy agradecidos de antemano. Un saludo

Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

El Dr. Jaume Mora Graupera, jefe de Oncología del Hospital "Sant Joan de Déu de Barcelona", autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo: Dr. Jaume Mora Graupera



DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. Mª ÁNGELES VÁZQUEZ LÓPEZ
Oncología Pediátrica
Hospital "Torrecárdenas"
Paraje Torrecárdenas s/nº
04009 - ALMERÍA

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo

Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Mª Ángeles Vázquez López, del Hospital Torrecárdenas, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo: Dra. Mª Ángeles Vázquez López

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. MELO VALLS
Hospital de Sabadell
Onco-hematología pediátrica
C/. Parc Tauli, s/nº
08208 - SABADELL (BARCELONA)
e-mail: mmelo@cspt.es

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo

Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Melo Valls, del Hospital de Sabadell, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo: Dra. Melo Valls

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org
Tlf: 91 390 83 44

DRA CARMEN GARRIDO COLINO
U. Hemato oncología Pediátrica
H General Universitario Gregorio Marañón
c/ Dr. Esquerdo 45
28007 MADRID

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

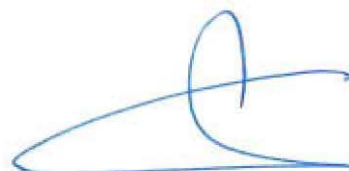
Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo



Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra Carmen Garrido Colino, del Hospital Universitario Gregorio Marañón, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dra Carmen Garrido Colino

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. CELIA GIL LOPEZ
Oncología Pediátrica
Hospital Clínico de San Carlos
c/. Profesor Martín Lagos, s/nº
28040 - MADRID

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo

Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Celia Gil López, del Hospital Clínico de San Carlos, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo: Dra. Celia Gil López

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. MERCEDES BERNACER BORJA
Oncología Pediátrica
Fundación "Jiménez Díaz"
Avda. Reyes Católicos nº 2
28040 - MADRID
e-mail: mbernacer@fjd.es

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo

Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Mercedes Bernacer Borja, del Hospital Fundación "Jiménez Díaz", autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo: Dra. Mercedes Bernacer Borja

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DR. CONSTANTINO SÁBADO
Unidad de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de la Vall d'Hebrón.
Passeig de la Vall d'Hebrón 119-129
08035 - BARCELONA
e-mail: csabado@cs.vhebron.es

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo



Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

El Dr. Constantino Sábado, del Hospital Infantil de la Vall d'Hebrón, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dr. Constantino Sábado

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DR ANTONIO HERRERO HERNANDEZ
Oncología Pediátrica
Hospital Infantil "Carlos Haya"
C/. Arroyo de los Ángeles, s/nº
29011 - MÁLAGA
e-mail: antonio.herrero.sspa@juntadeandalucia.es

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

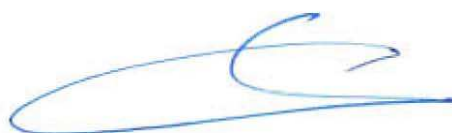
Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo



Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

El Dr. Antonio Herrero Hernández, del Hospital Infantil Carlos Haya, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dr. Antonio Herrero Hernández

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. ANA CARBONÉ
Oncología Pediátrica
Hospital Materno-Infantil "Miguel Servet"
Avda. Isabel La Católica nº 1-3
50009 - ZARAGOZA

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo

Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Ana Carboné, del Hospital Materno-Infantil "Miguel Servet", autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo: Dra. Ana Carboné

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID.
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. ADELA CAÑETE NIETO
Oncología Pediátrica -HOSPITAL DE DÍA
Hospital Infantil "la Fé"
Avda. Campanar, 21
46009 - VALENCIA
FAX: 963987727
e-mail: canyete_ade@gva.es

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo



Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Adela Cañete Nieto, del Hospital Infantil "la Fé", autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dra. Adela Cañete Nieto

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 - MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA. BLANCA LÓPEZ-IBOR ALIÑO
Jefe Unidad de Hemato-Oncología Ped.
Hospital Madrid.Montepríncipe
Avd. Montepríncipe, 25
28660 BOADILLA DEL MONTE- Madrid
Tlf : 917089935
FAX: 913511407
e-mail: blancalopezibor@hospitaldemadrid.com

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

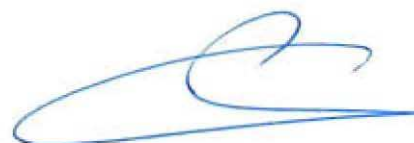
Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo

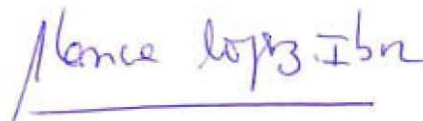


Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Blanca López-Ibor Aliño, del Hospital Madrid.Montepríncipe, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

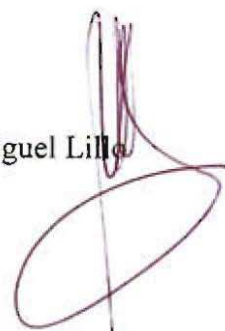


Fdo: Dra. Blanca López-Ibor Aliño

Dr. José Luis Vivanco Martínez
Hospital 12 de Octubre
Madrid

El Dr. Miguel Lillo, del Hospital General de Albacete, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma de Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral.

Fdo. Miguel Lillo

A handwritten signature in purple ink, consisting of a large, stylized loop at the bottom and a series of vertical strokes at the top.

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DR. CARLOS ESQUEMBRE MENOR
Unidad Oncología Pediátrica
Hospital General d'Alacant
Cl. Pintor Baeza s/n
03010 - ALICANTE
Tel. 965938300
Fax: 965245971
e-mail: cesquem@ene.es

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo



Dr. Jose Luis Vivanco



Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

El Dr. Carlos Esquembre Menor, del Hospital General d'Alacant, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dr. Esquembre Menor

DR. JOSÉ LUIS VIVANCO MARTÍNEZ
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital "12 de Octubre".
Edificio Materno-Infantil. Planta 7ªA
Ctra de Andalucía Km. 5.400
28041 – MADRID
Tlf: 91 390 83 44
e-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

DRA MARIA JOSE MORENO GARCIA
U. Hemato oncología Pediátrica
Hospital Materno Infantil
Virgen de Las Nieves
Av. Fuerzas Armadas 2
18004 Granada

Madrid, Enero de 2009

Querido amigo/a:

Me dirijo a ti para solicitar tu colaboración. Una médico interno residente de Pediatría de cuarto año, Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate, que se está especializando en Hemato-Oncología Infantil en el centro en el que trabajo tiene intención de iniciar sus estudios de Tesis Doctoral. Dado que el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) que ha realizado y presentado recientemente trata sobre la experiencia en nuestro centro de los pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin, me ha parecido adecuado e interesante que complete su formación acerca de este tema y que realice su Tesis acerca del mismo con el mayor número de pacientes posible, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y analítico. Para ello son necesarios los datos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad incluidos en los protocolos de la SEOP en los últimos años, que serán estudiados en profundidad, analizando sobre todo los factores pronósticos y efectos secundarios a largo plazo.

He solicitado el consentimiento a la presidenta de la SEHOP, la Dra. Aurora Navajas, para emplear estos datos, y su respuesta ha sido afirmativa, pero el trabajo es imposible realizarlo sin tu consentimiento y colaboración, así que solicito en mi nombre y en el de la Dra. Rodríguez-Vigil la autorización para el uso de los datos de estos pacientes. Para ello debes firmar el anexo inferior y enviarlo por correo ordinario.

Muy agradecidos de antemano. Un saludo



Dr. Jose Luis Vivanco

Dra. Carmen Rodríguez-Vigil

La Dra. Maria Jose Moreno Garcia, del Hospital Virgen de Las Nieves, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

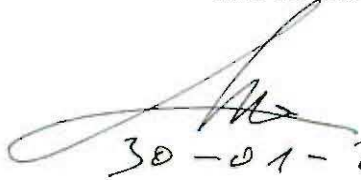
Fdo: Dra Maria Jose Moreno Garcia

El Dr. Ricardo López Almaraz, del Hospital Universitario de Canarias, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral


Fdo: Dr. Ricardo López Almaraz


El Dr. Arturo Muñoz Villa, del Hospital Ramón y Cajal, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo: Dr. Arturo Muñoz Villa

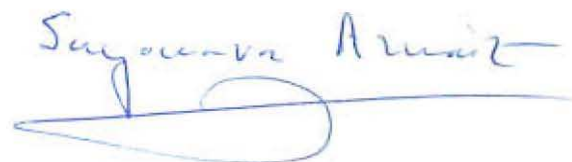

30-01-2009

El Dr. Donat Colomer, del Hospital Clínico de Valencia, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

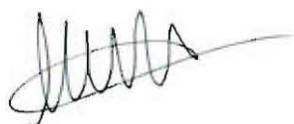

Fdo: Dr. Donat Colomer

La Dra. Sayonara Arnáiz Peña, del Hospital Teresa Herrera, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral

Fdo: Dra. Sayonara Arnáiz Peña



La Dra. M. Muriel y la Dra. ^{Dolores} ~~Dolores~~ Fernández, del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dra. M. Muriel/Dra. Dolores Fernández

Dolores



El Dr. Gómez Sirvent, del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dr. Gómez Sirvent


SR de Teniente 5 Febrero 2007

El DR. Eduardo Quiroga Cantero , del Hospital Infantil Virgen del Rocío, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo: Dr. Eduardo Quiroga Cantero

La Dra. M^a Rosario Velasco Arribas, del Hospital Virgen de la Salud, autoriza a la Dra. Rodríguez-Vigil, del Hospital 12 de Octubre, para la utilización de los datos de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados de linfoma Hodgkin según los protocolos de la SEOP en el centro hospitalario en el que trabaja, como parte de un estudio de Tesis Doctoral



Fdo. Dra. M^a Rosario Velasco Arribas
N^o C. 2.342-2

RE: autorización estudio

De: **Carmen Rodriguez-Vigil Iturrate** (carmenrvi@hotmail.com)

Enviado: sábado, 07 de marzo de 2009 12:09:25

Para: amolinesh@hotmail.com

Estimado Dr. Molines:

Muchas gracias por contestar tan rápido y por tu autorización. Enviaré la carta firmada por nuestra parte esta semana, espero que esta vez llegue sin problema

Un saludo

Carmen Rodriguez-vigil Iturrate

From: amolinesh@hotmail.com

To: carmenrvi@hotmail.com

Subject: autorización estudio

Date: Mon, 2 Mar 2009 17:07:34 +0000

Estimada Dra. Rodríguez Vigil, soy Antonio Molinés Honrubia, Hematólogo del H.U Materno Infantil de Canarias en Las Palmas de GC. he recibido tu e-mail en nombre del Dr. Vivanco. No he recibido la carta por correo ordinario, creo debido a que la dirección postal es errónea. La he corregido en el documento que me enviaste y que te reenvió ya corregida. Tienes mi consentimiento por e-mail, pero me debes enviar de nuevo la carta con la dirección correcta para que te la pueda firmar.

Atentamente

Antonio Molinés

Disfruta antes que nadie del nuevo [Windows Live Messenger](#)

Diferentes formas de estar en contacto con amigos y familiares. Descúbrelas. [Descúbrelas.](#)

RE: Autorizacion datos Linfoma Hodgkin SEOP

De: **Molina Garicano, Javier (HVC)** (javier.molina.garicano@navarra.es)

Enviado: miércoles, 27 de abril de 2011 10:58:19

Para: Carmen Rodriguez-Vigil Iturrate (carmenrvi@hotmail.com)

[Estas autorizada para la utilización de esos pacientes](#)

Javier Molina

De: Carmen Rodriguez-Vigil Iturrate [mailto:carmenrvi@hotmail.com]

Enviado el: martes, 26 de abril de 2011 22:20

Para: Molina Garicano, Javier (HVC)

Asunto: Autorizacion datos Linfoma Hodgkin SEOP

Estimado Dr. Molina:

Mi nombre es Carmen Rodriguez-Vigil Iturrate, soy una pediatra que actualmente trabaja en la Unidad de Oncopediatria del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Hace aproximadamente un año, cuando era residente en el Hospital 12 de Octubre, le escribi para solicitar su autorizacion para utilizar los datos de los pacientes diagnosticados de LH tratados segun los protocolos de la SEOP en su centro; y en el congreso de la SEHOP de Zaragoza nos dio la autorizacion verbal al Dr. Vivanco y a mi. Le escribo para pedirle un favor, estoy finalizando el estudio para presentarlo como tesis doctoral y necesito una autorizacion escrita (es suficiente un correo electronico), asi que si puede contestarme autorizandome a utilizar los datos se lo agradecería mucho...

Muchas gracias otra vez

Un saludo

Carmen Rodriguez- Vigil

Garcia de Gracia, Virginia

De: Ana Fdez-Teijeiro [anateijeiro@hotmail.com]
Para: Garcia de Gracia, Virginia
CC:
Asunto: RE: "TESIS HODGKIN"
Datos adjuntos:

Enviado el: vie 07/11/2008 13:35

Estupendo, esperamos instrucciones y nosotros colaboraremos con nuestros pacientes.
 Un abrazo
 Ana

Ana Fernández-Teijeiro Álvarez
 anateijeiro@hotmail.com

Subject: "TESIS HODGKIN"
 Date: Fri, 7 Nov 2008 09:47:49 +0100
 From: vgarcia.hdoc@salud.madrid.org
 To: oncoped@hsd.es; antonio.herrero.sspa@juntadeandalucia.es; acarbone@salud.aragon.es; anateijeiro@hotmail.com; aescribanou@telefonica.net; badal_mdo@salud.aragon.es; jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

Asunto: Tesis Hodgkin

Os reenvío la contestación de Aurora Navajas sobre la posibilidad de hacer una tesis sobre los resultados de los protocolos SEOP del Hodgkin .
 Como véis le parece muy bien, por tanto seguimos el proyecto.

Un abrazo,

Dr. José Luis Vivanco Martínez.
 Unidad de Hemato-Oncología
 Hospital Universitario 12 de Octubre
 Av de Córdoba s/n. Madrid 28041
 Tel.: 91 3908344
 E-mail: jvivanco.hdoc@salud.madrid.org

De: AURORA NAVAJAS GUTIERREZ [mailto:anavajas@osakidetza.net]
Enviado el: mié 05/11/2008 17:23
Para: Vivanco Martinez, Jose Luis
Asunto: RE: Protocolo del Hodgkin

Querido José Luis: Me parece una idea estupenda y te animo a que lo hagas, yo tengo pocos casos registrados en los anteriores protocolos pero bien seguidos los efectos secundarios desde el punto de vista endocrinológico sobre todo, y estaríamos encantados de colaborar. Previa cita con el archivo se le podría facilitar un listado y podría incluso acceder a revisar las HC con mi firma aunque las muy antiguas estarán microfilmadas, pero se puede hacer. Os sugiero hacer una encuesta de recogida de datos no excesiva, con los pacientes que estén incluidos en vuestro listado por centros y esto facilita la colaboración de los hospitales implicados. Un abrazo. Aurora

De: Vivanco Martinez, Jose Luis [mailto:jvivanco.hdoc@salud.madrid.org]
Enviado el: miércoles, 05 de noviembre de 2008 15:05
Para: AURORA NAVAJAS GUTIERREZ
Asunto: Protocolo del Hodgkin

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent gland and spleen. *Medico Chir Trans* 1832; 17: 68-114
2. Sternberg C. Über eine Eigartige unter dem Bilde der Pseudoleukemie verlaufende Tuberculose des lymphatischen. Apparates *Z Heiljd* 1898; 19: 21
3. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Rep* 1902; 10: 133
4. Lukes R, Butler J, Hiks E. Naturay history of Hogkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer* 1966; 19: 317-344
5. Harris NL, Jaffe E, Stein H, et al. A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
6. Jaffe E, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008 112: 4384-4399
7. Diehl V, Kirchner HH, Schaadt M, et al. Hodgkin's disease: establishment and characterization of four in vitro cell lies. *J Cancer Res Clin Oncol*.1981;101: 111-124
8. Stein H, Gerdes J, Schwab U, et al. Identification of Hodgkin and Sternberg-reed cells as a unique cell type derived from a newly-detected small-cell population. *Int J Cancer*. 1982; 30: 445-459.
9. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*. 1985; 66: 848-858.
10. Andreesen R, Osterholz J, Lohr GW, Bross KJ. A Hodgkin cell-specific antigen is expressed on a subset of auto- and alloactivated T (helper) lymphoblasts. *Blood*. 1984;63: 1299-1302.
11. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Sklar J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1989; 320: 502-506.
12. Jaffe ES. The elusive Reed-Sternberg cell. *N Engl J Med*. 1989; 320: 529-531.
13. Kuppers R, Zhao M, Hansmann ML, Rajewsky K. Tracing B cell development in human germinal centres by molecular analysis of single cells picked from histological sections. *EMBO J*. 1993; 12: 4955-4967.
14. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal im- munoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 10962-10966
15. Tamaru J, Hummel M, Zemlin M, Kalvelage B, Stein H. Hodgkin's disease with a B-cell phenotype often shows a VDJ rearrangement and somatic mutations in the VH genes. *Blood*. 1994; 84: 708-715
16. Stein H, Gerdes J, Schwab U, et al. Identification of Hodgkin and Sternberg-reed cells as a unique cell type derived from a newly-detected small-cell population. *Int J Cancer*. 1982;30: 445-459.
17. Hsu SM, Yang K, Jaffe ES. Phenotypic expression of Hodgkin's and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Am J Pathol*. 1985;118: 209-217.

18. Falini B, Stein H, Pileri S, et al. Expression of lymphoid-associated antigens on Hodgkin's and Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: an immunocytochemical study on lymph node cytopins using monoclonal antibodies. *Histopathology*. 1987;11: 1229-1242.
19. Dallenbach FE, Stein H. Expression of T-cell-receptor beta chain in Reed-Sternberg cells. *Lancet*. 1989;2: 828-830.
20. Tzankov A, Bourgau C, Kaiser A, et al. Rare expression of T-cell markers in classical Hodgkin's lymphoma. *Mod Pathol*. 2005; 18: 1542-1549.
21. Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky, K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med*. 1996; 184: 1495- 1505.
22. Ushmorov A, Ritz O, Hummel M, et al. Epigenetic silencing of the immunoglobulin heavy-chain gene in classical Hodgkin lymphoma-derived cell lines contributes to the loss of immunoglobulin expression. *Blood*. 2004; 104:3326-3334.
23. Stein H, Marafioti T, Foss HD, et al. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood*. 2001; 97:496-501.
24. Ehlers A, Oker E, Bentink S, Lenze D, Stein H, Hummel M. Histone acetylation and DNA demethylation of B cells result in a Hodgkin-like phenotype. *Leukemia*. 2008; 22:835-841.
25. Mathas S, Janz M, Hummel F, et al. Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin lymphoma. *Nat Immunol*. 2006;7: 207-215.
26. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 413.
27. Hemminki K, Li X, Czene K. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *Int J Cancer* 2004; 108: 109-14. *sease on the immune system. Semin Oncol* 1990; 17: 673.
28. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Hodgkin's disease in the setting of human immunodeficiency virus infection. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 136-41.
29. Von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R, et al. Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood* 2003; 101: 4063-9.
30. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1324-32.
31. Reiman A, Powell JE, Flavell KJ, et al. Seasonal differences in the onset of the EBV-positive and – negative forms of paediatric Hodgkin's Lymphoma. *Br J Cancer* 2003; 89: 1200-1.
32. Herling M, Rassidakis GZ, Medeiros LJ, et al. Expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's lymphoma: associations with presenting features, serum interleukin 10 levels, and clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2114-20.
33. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (Suppl 1): S3-12.
34. Thomas RK, Re D, Wolf J, et al. Hodgkin's lymphoma-molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004; 5: 11-8.

35. Pileri SA; Ascani S; Leoncini L; Sabbatini E; Zinzani PL; Piccaluga PP; Pileri A Jr; Giunti M; Falini B; Bolis GB; Stein H. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002 Mar; 55(3):162-76.
36. Bennett MH; MacLennan KA; Easterling MJ; Vaughan Hudson B; Jelliffe AM; Vaughan Hudson G. The prognostic significance of cellular subtypes in nodular sclerosing Hodgkin's disease: an analysis of 271 non-laparotomised cases (BNLI report no. 22). *Clin Radiol* 1983 Sep; 34(5):497-501.
37. MacLennan KA; Bennett MH; Tu A; Hudson BV; Easterling MJ; Hudson GV; Jelliffe AM. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. *Cancer* 1989 Oct 15;64(8):1686-93.
38. Haybittle JL; Hayhoe FG; Easterling MJ; Jelliffe AM; Bennett MH; Vaughan Hudson G; Vaughan Hudson B; MacLennan KA. Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet* 1985; 27;1(8435):967-72.
39. Ries, LA, Kosary, CL, Hankey, BF, Miller, BA, Harras, A, Edwards, BK (Eds). SEER cancer statistics review: 1973-1994
40. Correa, P, O'Connor, GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1971; 8:192.
41. MacMahon B, Cole P, Newell GR. Hodgkin's disease: one entity or two? *Lancet* 1971;1: 240-1.
42. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997; 70: 375-82.
43. Armstrong AA, Alexander FE, Cartwright R, et al. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. *Leukemia* 1998; 12:1272-6.
44. Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P, Grufferman S. International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. *Int J Cancer* 1995; 61: 165-169.
45. Clavel J, E. C. Berger S, Danon S, Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project. *European Journal of Cancer* 2006; 42: 2037-2049
46. Dinand V, Arya LS. Epidemiology of Childhood Hodgkin's Disease: Is it Different in Developing Countries? *Indian Pediatrics* 2006; 43; 141-147
47. Stiller CA, Parkin DM. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Br Med Bull* 1996; 52: 682-703.
48. Krikorian JG, Portlock CS, Mauch PM. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1551-1562
49. Bartlett NL; Rosenberg SA; Hoppe RT; Hancock SL; Horning SJ. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol* 1995 May;13(5):1080-8.
50. Vivanco Martínez JL, López Pérez J, Melero Moreno C: Linfoma Hodgkin. *Hematología y Oncología Pediátricas*. Luis Madero López. Arturo Muñoz Villa. 2ª Edición. ISBN: 84-8473-367-X
51. Thar TL; Million RR; Hausner RJ; McKetty MH. Hodgkin's disease, stages I and II: relationship of recurrence to size of disease, radiation dose, and number of sites involved. *Cancer* 1979 Mar; 43(3):1101-5.
52. Fabian CJ; Mansfield CM; Dahlberg S; Jones SE; Miller TP; Van Slyck E; Grozea PN; Morrison FS; Coltman CA Jr; Fisher RI. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced

- Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med* 1994 Jun 1;120(11):903-12.
53. Hudson MM, Onciu M, Donaldson SS. Hodgkin lymphoma. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Pizzo
 54. Specht L. Prognostic Factors in Hodgkin's Disease. *Semin Radiat Oncol* 1996 Jul; 6(3):146-161.
 55. Crnkovich MJ; Hoppe RT; Rosenberg SA. Stage IIB Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1986 Apr;4(4):472-9.
 56. Kaplan H. Hodgkin's disease. Cambridge MA; Harvard University Press, 1980
 57. Xiros N, Binder T, Anger B, Bohlke J, Heimpel H. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 1988; 40 (5): 437-41.
 58. Ertem M, Uysal Z, Yavuz G, Gozdasoglu S. Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia as a presenting manifestation of Hodgkin disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17 (2):181-5
 59. Mahoney DH Jr; Schreuders LC; Gresik MV; McClain KL Role of staging bone marrow examination in children with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1998 Mar;30(3):175-7.
 60. Devizzi L, Maffioli L, Bonfante V, et al. Comparison of gallium scan, computed tomography, and magnetic resonance in patients with mediastinal Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1997; 8 (Suppl 1): 53-6.
 61. Zinzani PL, Zompatori M, Bendandi M, et al. Monitoring bulky mediastinal disease with gallium-67, CT-scan and magnetic resonance imaging in Hodgkin's disease and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996; 22: 131-5.
 62. Weiner M, Leventhal B, Cantor A, et al. Gallium-67 scans as an adjunct to computed tomography scans for the assessment of a residual mediastinal mass in pediatric patients with Hodgkin's disease. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1991; 68: 2478-8.
 63. Van Spronsen DJ, Veldhuis GJ. New developments in staging and follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. *Neth J Med* 2003; 61: 278-84.
 64. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004; 90: 620-5.
 65. Wickmann L, Luders H, Dorffel W. [18-FDG-PET-findings in children and adolescents with Hodgkin's disease: retrospective evaluation of the correlation to other imaging procedures in initial staging and to the predictive value of follow up examinations]. *Klin Padiatr* 2003; 215: 146-50
 66. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, et al: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 2002, 112:262-268,
 67. Van Den Bossche B, Lambert B, De Winter F, et al: 18FDG PET versus high-dose 67Ga scintigraphy for restaging and treatment follow-up of lymphoma patients. *Nucl Med Commun* 2002; 23:1079-1083
 68. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-6.
 69. Bayle-Weisgerber C, Lemerrier N, Teillet F, et al: Hodgkin's disease in children. Results of therapy in a mixed group of 178 clinical and pathologically staged patients over 13 years. *Cancer* 1984; 54:215-222.

70. Gehan EA, Sullivan MP, Fuller LM, et al: The intergroup Hodgkin's disease in children. A study of stages I and II. *Cancer* 1990; 65:1429-1437.
71. Donaldson SS, Glatstein E, Rosenberg SA, et al: Pediatric Hodgkin's disease II. Results of therapy *Cancer* 1976; 37:2436-2447.
72. Pötter R. Paediatric Hodgkin's disease. *European Journal of Cancer* 1999; 35: 1466-1476
73. Peters V. Prophylactic treatment of adjacent areas in Hodgkin's disease. *Cancer Research* 1966; 26: 1232-1243.
74. Kaplan HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 1962; 78: 553-561.
75. DeVita VT, Serpick A, Carbone PP. Combination therapy in the treatment of advanced HD. *Ann Inter Med* 1970; 73: 881-895.
76. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's Disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975; 36: 252-259.
77. Claude L, Schell M. Hodgkin's disease: Treatment specificities in childhood. *Cancer/Radiothérapie* 2009; 13: 527-529
78. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3431-9.
79. Sweetenham JW. Minimizing late effects in children and adults with HL - the beginning of the end for radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (5):839- 40.
80. Hodgson DC. HL: the follow- up of long-term survivors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(2): 233-44
81. Mauch PM, Weinstein H, Botnick L, Belli J, Cassady JR. An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1983; 51(5): 925-32.
82. Tombolini V, Capua A, Pompili E. Avascular necrosis of the femoral head after treatment of Hodgkin's disease. *Acta Oncol* 1992; 31(1): 64-5
83. Allavena C, Conroy T, Aletti P, Bey P, Lederlin P. Late cardiopulmonary toxicity after treatment for Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1992; 65 (6): 908-12.
84. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993; 11 (7): 1208-15.
85. Cordioli E, Tondini C, Pizzi C, Massarelli G. [Silent myocardial infarction in a patient treated with radiation therapy and polychemotherapy for Hodgkin's lymphoma]. *Cardiologia* 1997; 42 (6): 635-8.
86. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *Jama* 1993; 270 (16): 1949- 55.
87. Mefford JM, Donaldson SS, Link MP. Pediatric Hodgkin's disease: pulmonary, cardiac, and thyroid function following combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (3): 679-85.
88. Madanat LM, Lahteenmaki PM, Alin J, Salmi TT. The natural history of thyroid function abnormalities after treatment for childhood cancer. *Eur J Cancer* 2007;43(7):1161-70.
89. Zubizarreta P, Metzger, Galluzzo, De Alarcon P. Hodgkin Lymphoma. *Oncopedia*

90. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *Ann Oncol* 1996; 7 Suppl 4:67-72.
91. von der Weid NX. Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Support Care Cancer* 2008; 16 (4): 339-45.
92. Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (4): 873-80.
93. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following HL. *Blood* 2008; 111(1): 101-8.
94. Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, Tate DJ, Donaldson SS. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 536-44.
95. Meadows AT. Risk factors for second malignant neoplasms: report from the Late Effects Study Group. *Bull Cancer* 1988; 75(1): 125-30.
96. Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2247-53.
97. Dietrich PY, Henry-Amar M, Cosset JM, Bodis S, Bosq J, Hayat M. Second primary cancers in patients continuously disease-free from Hodgkin's disease: a protective role for the spleen? *Blood* 1994; 84 (4): 1209-15.
98. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (1): 25-31.
99. Leblanc T. Treatment of childhood Hodgkin's lymphoma: european trends. *Archives de Pédiatrie* 2009; 16: 672-674.
100. Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1602-8.
101. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1500-7.
102. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003; 215:139-45.
103. Körholz D, Claviez A, Hasenclever D, et al. The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies. *Klin Padiatr* 2004; 216: 150-6.
104. Schellong G, Pötter R, Brämswig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD 90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3736-44.
105. Dieckmann K, Potter R, Hofmann J, et al. Pediatric Cooperative Hodgkin Disease Study group of the GPOH. Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and

- require higher radiation doses? Results from the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 644-52.
106. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy- results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1500-7.
 107. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2026-33.
 108. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al.; Children's Cancer Group. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3765-71.
 109. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-14.
 110. Hodgson DC, Hudson MM, Constine LS . Pediatric Hodgkin Lymphoma: Maximizing Efficacy and Minimizing Toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 230-242.
 111. Ruhl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al: Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: An interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 51:1209-1218.
 112. Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR, et al: VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: Results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002 : 20:3081-3087 .
 113. Hudson MM, Krasin M, Link MP, et al: Risk-adapted, combined- modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2004; 22:4541-4550.
 114. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al: Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:3765-3771.
 115. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS: ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: The Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994; 12:2160-2166.
 116. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, et al: Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11:100-108.
 117. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, et al: Treatment of stage I, IIA, IIIA (1) pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:198-202.
 118. Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, et al: Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997, 15: 2769-2779.
 119. Friedmann AM, Hudson MM, Weinstein HJ, et al: Treatment of unfavorable childhood Hodgkin's disease with VEPA and low-dose, involved-field radiation. *J Clin Oncol* 2002, 20:3088-3094.

120. Dorff W, Luders H, Ruhl U, et al: Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: Analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003; 215:139-145.
121. Ruhl U, Albrecht MR, Lueders H, et al: The German multinational GPOH-HD 95 trial: Treatment results and analysis of failures in pediatric Hodgkins disease using combination chemotherapy with and without radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: abstract S131.
122. Lopez Perez J, Melero Moreno MC, Torres Valdivieso MJ, Vivanco Martinez JL, Díaz Cirujano AI. Resultado de la encuesta nacional sobre la enfermedad de Hodgkin en la edad pediátrica. *Oncología* 1993; 16(3):118-128
123. Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O, et al. Lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection: a study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*, 2003;21: 2948-52.
124. Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;110: 179-85.
125. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101:4285-9.
126. Franklin J. Do children with Hodgkin's disease have a better prognosis than adults? Application of a generalized linear model to a systematic review of published results. *Stud Health Technol Inform* 2000; 77: 18-22.
127. Lieskovsky, YE, Donaldson, SS, Torres, MA, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *J Clin Oncol* 2004; 22:4532.
128. Corrigan JJ, Feig SA. Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics* 2004 Jun; 113 (6): 1833-5.
129. Foltz LM; Song KW; Connors JM. Hodgkin's lymphoma in adolescents. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24 (16): 2520-6.
130. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer*. 1987 Oct 1; 60(7):1651-6.
131. Poppema S, Lennert K. Hodgkin's disease in childhood: histopathologic classification in relation to age and sex. *Cancer*. 1980 Mar 15;45(6):1443-7
132. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2001. IARC Press: Lyon
133. John P. Klein, Melvin L. Moeschberger. *Survival Analysis: The techniques for Censored and Truncaed Data*. 2nd Edition. Springer. 2003.
134. Rini JN, Núñez R, Nichols K, Tronco GG, Tomas MB, Hart D, Karayalcin G, Leonidas JC, Palestro CJ. Coincidence-detection FDG-PET versus gallium in children and young adults with newly diagnosed Hodgkin's disease. *Pediatr Radiol*. 2005 Feb;35(2):169-78
135. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):879-88.

